

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392798 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.22

(51) Int. Cl. *A61P 35/02* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.05.05

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ N-((R)-1(3-ХЛОРПИРИДИН-2-ИЛ)-2,2,2-ТРИФТОРЭТИЛ)-2-((S)-2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-5-КАРБОКСАМИДА

(31) 63/185,285

(72) Изобретатель:
Пурдехнад Майкл (US)

(32) 2021.05.06

(33) US

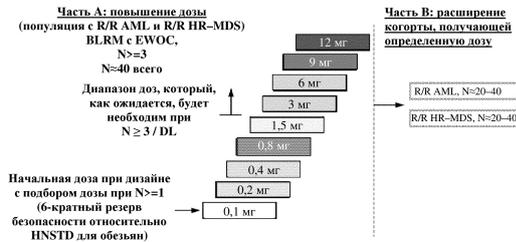
(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)

(86) PCT/US2022/027822

(87) WO 2022/235900 2022.11.10

(71) Заявитель:
СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)

(57) В данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома, предусматривающие введение пациенту N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, изотополога, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа.



A1

202392798

202392798

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ N-((R)-1-(3-ХЛОРПИРИДИН-2-ИЛ)-2,2,2-ТРИФТОРЭТИЛ)-2-((S)-2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-5-КАРБОКСАМИДА

5 **1. РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 63/185285, поданной 6 мая 2021 г., раскрытие которой включено посредством ссылки во всей своей полноте.

2. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 [0002] В данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов острого миелоидного лейкоза (AML) и/или миелодиспластического синдрома (MDS) с помощью N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, изотополога, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа. Дополнительно предусмотрено соединение для применения в способах лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов AML или MDS, где соединение представляет собой N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид или его стереоизомер или смесь

15 стереоизомеров, изотополог, фармацевтически приемлемую соль, таутомер, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф.

3. ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Острый миелоидный лейкоз (AML) является наиболее часто встречающимся типом острого лейкоза у взрослых в Соединенных Штатах Америки (США). По оценкам

25 Программы по течению, распространенности и исходам злокачественных заболеваний, в 2020 г. в США примерно у 19940 человек будет диагностирован AML, и 11180 умрут от этого заболевания. За период с 2010 по 2016 гг. расчетная относительная 5-летняя выживаемость людей с AML составляла 28,7%, а в период с 2013 по 2017 гг. медиана возраста постановки диагноза AML составляла 68 лет.

30 [0004] Острый миелоидный лейкоз может возникнуть *de novo*, быть вторичным по отношению к предшествующей цитотоксической химиотерапии или возникнуть в результате трансформации существующей миелодисплазии. Связанный с терапией AML, возникающий в результате воздействия токсинов окружающей среды, цитотоксических

лекарственных средств или излучения, в настоящее время составляет от приблизительно 5% до 10% всех случаев AML (Leone *et al*, *Haematologica* 1999;84(10):937–945). По оценкам, у 35-40% пациентов с миелодиспластическими синдромами развивается AML, при этом заболевание часто характеризуется рефрактерностью к существующей терапии (Silverman *et al*, *Cancer Medicine*. 5th ed. Hamilton, Canada: BC Decker; 2000. p. 1931-1946). Предшествующие миелодиспластические или миелопролиферативные нарушения распространены у пациентов пожилого возраста с AML, встречаясь в 24-40% случаев (Gajewski *et al*, *J Clin Oncol* 1989;7:1637-1645). Пациенты со вторичным AML вследствие предшествующего гематологического заболевания, характеризуются меньшим ответом на терапию, чем пациенты с заболеванием *de novo*.

[0005] Миелодиспластические синдромы представляют собой общий термин для гетерогенной совокупности нарушений гемопоэтических стволовых клеток, поражающих преимущественно лиц пожилого возраста. По оценкам, MDS диагностируется в 2-4 случаях на 100000 человек в год. Лица пожилого возраста являются особенно уязвимыми, при этом ежегодный уровень заболеваемости составляет от 15 до 50 случаев на 100000 человек в год, Steensma *et al*, The myelodysplastic syndrome(s): a perspective and review highlighting current controversies, *Leuk Res* 2003;27(2):95-120. Прогноз зависит от факторов риска индивидуума, при этом медиана выживаемости варьирует от 5,3 года у пациентов с низким риском до 1,6 и 0,8 года у пациентов с высоким или очень высоким риском, Greenber *et al*, Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes, *Blood*. 2012;120(12):2454-65.

[0006] Существует постоянная потребность в эффективных средствах лечения AML и MDS.

[0007] Антилейкозная активность N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамиды была представлена в публикации заявки США № US 2020/0377512. Существует потребность в безопасных и эффективных дозировках и режимах введения доз для введения N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамиды или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, изотополога, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа для лечения острого миелоидного лейкоза (AML) и миелодиспластического синдрома (MDS).

4. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов AML и/или MDS с помощью введения субъекту N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоиндолин-5-карбоксамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, изотополога, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа (“соединение 1”). В одном варианте осуществления AML представляет собой рецидивирующий или рефрактерный AML. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ

5
10

лечения AML с помощью введения субъекту N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоиндолин-5-карбоксамида.

[0009] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов миелодиспластического синдрома (MDS) с помощью введения субъекту N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоиндолин-5-карбоксамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, изотополога, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или его полиморфа (“соединение 1”). В одном варианте осуществления MDS представляет собой рецидивирующий, резистентный или рефрактерный MDS. В одном варианте

15
20

осуществления MDS представляет собой рецидивирующий или рефрактерный MDS. В одном варианте осуществления MDS представляет собой рецидивирующий или рефрактерный MDS высокого риска. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения MDS с помощью введения субъекту N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-

25

оксоиндолин-5-карбоксамида.

[0010] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов AML и/или MDS с помощью введения субъекту эффективного количества соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до

30

приблизительно 20 мг в дни 1-7 28-дневного цикла, дни 1-5 28-дневного цикла, дни 1-10 28-дневного цикла или дни 1-14 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1, 4, 8 и 11 в течение 28-дневного цикла; дни 1, 4, 8, 11, 15 и

18 в течение 28-дневного цикла или дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 и 25 в течение 28-дневного цикла.

[0011] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов AML и/или MDS с помощью введения субъекту эффективного количества соединения 1 в 28-дневном цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг ежедневно в течение дней 1-7 с последующим 21-дневным периодом восстановления. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов AML и/или MDS с помощью введения субъекту эффективного количества соединения 1 в 28-дневном цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг ежедневно в течение дней 1-5. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов AML и/или MDS с помощью введения субъекту эффективного количества соединения 1 в 28-дневном цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг ежедневно в течение дней 1-10. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов AML и/или MDS с помощью введения субъекту эффективного количества соединения 1 в 28-дневном цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг ежедневно в течение дней 1-14.

[0012] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов AML и/или MDS с помощью введения субъекту эффективного количества соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает схему введения дозы, предусматривающую введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг два раза в неделю. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов AML и/или MDS с помощью введения субъекту эффективного количества соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает схему введения дозы, предусматривающую введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг два раза в неделю в течение 2 недель, т. е. введение в дни 1, 4, 8 и 11 в течение 28-дневного цикла, или в течение 3

недель, т. е. введение в дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 в течение 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов AML и/или MDS с помощью введения субъекту эффективного количества соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 и 25 в течение 28-дневного цикла.

[0013] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, единичные дозированные лекарственные формы и наборы, содержащие соединение 1, подходящие для применения в лечении, профилактике, облегчении симптомов и/или контроле AML, и более конкретно рецидивирующего или рефрактерного AML. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, единичные дозированные лекарственные формы и наборы, содержащие соединение 1, подходящие для применения в лечении, профилактике, облегчении симптомов и/или контроле MDS, и более конкретно рецидивирующего или рефрактерного MDS или рецидивирующего или рефрактерного MDS повышенного риска. В определенных вариантах осуществления такие композиции содержат соединение 1, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение 1, для применения в лечении AML, и более конкретно рецидивирующего или рефрактерного AML. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение 1, для применения в лечении MDS, и более конкретно рецидивирующего или рефрактерного MDS или рецидивирующего или рефрактерного MDS повышенного риска. В определенных вариантах осуществления такие композиции содержат соединение 1, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами.

[0014] Эти и другие аспекты предмета настоящего изобретения, описанного в данном документе, станут очевидными после обращения к следующему подробному описанию.

5. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0015] На фигуре 1 представлен дизайн исследования для повышения дозы в схеме с ежедневным введением дозы для соединения 1 в дни 1-7.

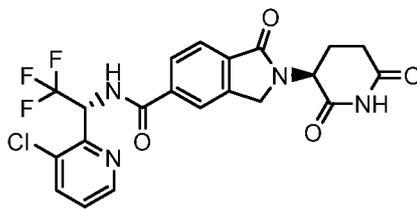
6. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

6.1 Определения

[0016] Если не определено иное, то все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту средней квалификации в данной области техники. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации включены посредством ссылки во всей своей полноте. В случае

5 наличия в данном документе нескольких определений термина преимущественную силу имеют те из них, которые приведены в этом разделе, если не указано иное.

[0017] Термин “соединение 1” относится к “N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамиду”, характеризующемуся структурой:



10

или его стереоизомерам или смеси стереоизомеров, изотопологам, фармацевтически приемлемым солям, таутомерам, сольватам, гидратам, сокристаллам, клатратам или полиморфам. В определенных вариантах осуществления соединение 1 относится к N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамиду и его таутомерам.

15

[0018] Термин “субъект” или “пациент” относится к животному, в том числе без ограничения млекопитающему, в том числе примату (например, человеку), корове, овце, козе, лошади, собаке, кошке, кролику, крысе или мыши. Термины “субъект” и “пациент” применяются в данном документе взаимозаменяемо по отношению, например, к субъекту-

20 млекопитающему, такому как субъект-человек.

[0019] В одном варианте осуществления у субъекта имеется острый миелогенный или миелоидный лейкоз (AML), в том числе, например, AML следующих подтипов. Термин “острый миелогенный или миелоидный лейкоз” относится к гематологическим состояниям, характеризующимся пролиферацией и накоплением преимущественно

25 недифференцированных или минимально дифференцированных миелоидных клеток в костном мозге, и предусматривает подтипы, классифицируемые либо согласно FAB (франко-американо-британской) системе классификации, либо согласно системе классификации WHO. Как описано в данном документе, AML предусматривает следующие подтипы на основании FAB классификации: M0 (минимально

30 дифференцированный AML); M1 (AML с минимальным созреванием); M2 (AML с

созреванием); М3 (острый промиелоцитарный лейкоз); М4 (острый миеломоноцитарный лейкоз); М4 (eos, острый миеломоноцитарный лейкоз с эозинофилией); М5 (острый моноцитарный лейкоз); М6 (острый эритроидный лейкоз) и М7 (острый мегакариобластный лейкоз). Как описано в данном документе, АМЛ предусматривает следующие подтипы на основании классификации WHO: АМЛ с рецидивирующими генетическими аномалиями (АМЛ с транслокацией между хромосомами 8 и 21; АМЛ с транслокацией или инверсией в хромосоме 16; АМЛ с транслокацией между хромосомами 9 и 11; АPL (М3) с транслокацией между хромосомами 15 и 17; АМЛ с транслокацией между хромосомами 6 и 9; АМЛ с транслокацией или инверсией в хромосоме 3); АМЛ (мегакариобластный) с транслокацией между хромосомами 1 и 22; АМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией; АМЛ, связанный с предшествующей химиотерапией или облучением (АМЛ, связанный с влиянием алкилирующего средства; АМЛ, связанный с влиянием ингибитора топоизомеразы II); АМЛ неуточненной классификации (АМЛ, который не попадает в вышеуказанные категории, т. е. минимально дифференцированный АМЛ (М0); АМЛ с минимальным созреванием (М1); АМЛ с созреванием (М2); острый миеломоноцитарный лейкоз (М4); острый моноцитарный лейкоз (М5); острый эритроидный лейкоз (М6); острый мегакариобластный лейкоз (М7); острый базофильный лейкоз; острый панмиелоз с фиброзом); миелоидная саркома (также известная как гранулоцитарная саркома, хлорома или экстрамедуллярная миелобластома) и варианты недифференцированного и бифенотипического острого лейкоза (также известные как варианты острого лейкоза со смешанным фенотипом) (см. <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>, последний доступ 25 мая 2017 г.).

[0100] В определенных вариантах осуществления группы риска развития АМЛ на основании цитогенетических показателей описаны ниже.

Статус риска	Цитогенетические показатели	Молекулярные аномалии ^a
Низкий риск	Кор-связывающий фактор: $inv(16)^{b,c,d}$, или $t(16;16)^{b,c,d}$, или $t(8;21)^{b,d}$, или $t(15;17)^d$	Цитогенетические показатели в норме: Мутация в NPM1 в отсутствие мутации в FLT3-ITD или отдельная биаллельная мутация в СЕВРА

Статус риска	Цитогенетические показатели	Молекулярные аномалии ^a
Промежуточный риск	Цитогенетические показатели в норме +8 отдельно t(9;11) другое не определено	Кор-связывающий фактор с мутацией в c-KIT ^b
Высокий риск	Комплекс (≥ 3 клональных хромосомных аномалий) Моносомный кариотип -5, 5q-, -7, 7q- 11q23 - не t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22) ^e	Цитогенетические показатели в норме: с мутацией в FLT3-ITD ^f , мутацией в TP53

^a Молекулярные аномалии, включенные в эту таблицу, отражают аномалии, для которых доступны валидированные анализы в стандартизированных коммерческих лабораториях.

^b Новые данные указывают на то, что наличие мутаций в KIT у пациентов с t(8;21) и, в меньшей степени, с inv(16) обуславливает более высокий риск рецидива. Эти пациенты рассматриваются в качестве пациентов с промежуточным риском и должны быть рассмотрены для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) или клинических испытаний, если они доступны. Другие цитогенетические аномалии в дополнение к этим результатам не влияют на статус риска.

^c Paschka P, *et al. Blood* 2013; 121:170-177.

10 ^d Другие цитогенетические аномалии в дополнение к этим результатам не влияют на улучшение статуса риска.

^e Острый миелоидный лейкоз (AML) Philadelphia+ t(9;22) контролируют как миелоидный бластный криз при хроническом миелоидном лейкозе (CML) с добавлением ингибиторов тирозинкиназ.

15 **[0020]** В одном варианте осуществления у субъекта имеется миелодиспластический синдром (MDS), в том числе, например, MDS следующих подтипов. Термин “миелодиспластический синдром” относится к гематологическим состояниям, характеризующимся отклонениями в продуцировании одного или нескольких клеточных компонентов крови (эритроцитов, лейкоцитов (кроме лимфоцитов) и тромбоцитов (или их

- клеток-предшественников, мегакариоцитов)), и предусматривает следующие нарушения: рефрактерную анемию (RA); RA с кольцевидными сидеробластами (RARS); RA с избытком бластов (RAEB); рефрактерную цитопению с мультилинейной дисплазией (RCMD), рефрактерную цитопению с однолинейной дисплазией (RCUD);
- 5 неклассифицируемый миелодиспластический синдром (MDS-U), миелодиспластический синдром, ассоциированный с изолированной аномалией хромосомы del(5q), связанные с терапией миелоидные новообразования и хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML). Термин “MDS”, используемый в данном документе, также предусматривает MDS очень низкого риска, низкого риска, промежуточного риска, высокого риска и очень
- 10 высокого риска. В одном варианте осуществления MDS представляет собой первичный MDS или MDS *de novo*. В других вариантах осуществления MDS является вторичным. В одном варианте осуществления MDS представляет собой рецидивирующий или рефрактерный MDS. В одном варианте осуществления MDS представляет собой рецидивирующий или рефрактерный MDS высокого риска.
- 15 **[0021]** В определенных вариантах осуществления MDS классифицируется на основе классификации MDS Всемирной организации здравоохранения (WHO), как описано ниже.

Классификации MDS согласно WHO

Классификация миелоидных новообразований и вариантов острого лейкоза согласно WHO	Диспластические проявления	Варианты цитопении ^a	Проявления в РВ и ВМ и цитогенетические показатели
MDS с однолинейной дисплазией (MDS-SLD)	1	1 или 2	ВМ <5%, РВ <1%, тельца Ауэра отсутствуют Любые цитогенетические показатели, если только они не соответствуют всем критериям MDS с изолированной del(5q)

Классификация миелоидных новообразований и вариантов острого лейкоза согласно WHO	Диспластические проявления	Варианты цитопении ^a	Проявления в РВ и ВМ и цитогенетические показатели
MDS с кольцевыми сидеробластами (MDS-RS) ^b MDS-RS и однолинейная дисплазия MDS-RS и мультилинейная дисплазия	1 2 или 3	1 или 2 3	ВМ <5%, РВ <1%, тельца Ауэра отсутствуют Любые цитогенетические показатели, если только они не соответствуют всем критериям MDS с изолированной del(5q)
MDS с мультилинейной дисплазией (MDS-MLD)	2 или 3	1-3	ВМ <5%, РВ <1%, тельца Ауэра отсутствуют Любые цитогенетические показатели, если только они не соответствуют всем критериям MDS с изолированной del(5q)
MDS с избытком бластов (MDS-EB)			
MDS-EB-1	0-3	1-3	ВМ 5-9% или РВ 2-4%, тельца Ауэра отсутствуют Любые цитогенетические показатели
MDS-EB-2	0-3	1-3	ВМ 10-19% или РВ 5-19% или тельца Ауэра Любые цитогенетические показатели

Классификация миелоидных новообразований и вариантов острого лейкоза согласно WHO	Диспластические проявления	Варианты цитопении ^a	Проявления в РВ и ВМ и цитогенетические показатели
MDS с изолированной del(5q)	1-3	1-2	ВМ <5%, РВ <1%, тельца Ауэра отсутствуют del(5q) отдельно или с 1 дополнительной аномалией, кроме -7 или del(7q)
MDS, неклассифицируемый (MDS-U)			
MDS-U с 1% бластов крови	1-3	1-3	ВМ <5%, РВ =1% ^c , тельца Ауэра отсутствуют Любые цитогенетические показатели
MDS-U с SLD и панцитопенией	1	3	ВМ <5%, РВ <1%, тельца Ауэра отсутствуют Любые цитогенетические показатели
MDS-U на основе определения цитогенетической аномалии	0	1-3	ВМ <5%, РВ <1%, тельца Ауэра отсутствуют Определяющая MDS аномалия ^d

^aВарианты цитопении определяют при наличии следующего: гемоглобин <10 г/дл, количество тромбоцитов <100 x 10⁹/л и абсолютное количество нейтрофилов <1,8 x 10⁹/л. В редких случаях MDS может проявляться легкой анемией или тромбоцитопенией выше этих уровней. Моноциты периферической крови должны составлять < 1 x 10⁹/л.

5 ^bСлучаи с ≥ 15% кольцевых сидеробластов по определению характеризуются значительной эритроидной дисплазией и классифицируются как MDS-RS-SLD.

^cОдин процент бластов РВ должен быть отмечен в по меньшей мере 2 отдельных случаях.

^dАномалия должна быть продемонстрирована с помощью стандартного кариотипирования, а не с помощью FISH или секвенирования. Наличие +8, -Y, del(20q) не

считается определяющим MDS при отсутствии диагностических морфологических признаков MDS. Arber, et al. *Blood* 2016;127(20):2391-2405 и Vardiman, et al. *Blood*. 2009; 114(5):937-51.

[0022] Используемые в данном документе термины “лечить”, “осуществление лечения” и “лечение”, если не указано иное, относятся к устранению или облегчению заболевания или нарушения или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с заболеванием или нарушением. В определенных вариантах осуществления эти термины относятся к минимизации распространения или усугубления заболевания или нарушения в результате введения одного или нескольких профилактических или терапевтических средств пациенту с таким заболеванием или нарушением. В некоторых вариантах осуществления данные термины относятся к введению соединения, предусмотренного в данном документе, с другим дополнительным активным средством или без него после начала проявления симптомов конкретного заболевания. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой AML, в том числе подтип AML, обсуждающийся выше. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой MDS, в том числе подтип MDS, обсуждающийся выше.

[0023] Используемые в данном документе термины “предупреждать”, “осуществление предупреждения” и “предупреждение”, если не указано иное, относятся к предупреждению возникновения, рецидива или распространения заболевания или нарушения или одного или нескольких его симптомов. В определенных вариантах осуществления данные термины относятся к лечению с помощью соединения, предусмотренного в данном документе, или его введению с другим дополнительным активным соединением или без него до начала проявления симптомов, особенно пациентам, подверженным риску развития заболеваний или нарушений, предусмотренных в данном документе. Данные термины охватывают подавление или ослабление симптома конкретного заболевания. В определенных вариантах осуществления пациенты с семейным анамнезом заболевания, в частности, являются кандидатами для применения режимов предупреждения. Кроме того, пациенты, которые имеют в анамнезе рецидивирующие симптомы, также являются потенциальными кандидатами для предупреждения. В связи с этим термин “предупреждение” может использоваться взаимозаменяемо с термином “профилактическое лечение”. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой AML, в том числе подтип AML,

обсуждающийся в данном документе. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой MDS, в том числе подтип MDS, обсуждающийся в данном документе.

5 **[0024]** Используемые в данном документе термины “контролировать”, “осуществление контроля” и “контроль”, если не указано иное, относятся к предупреждению или замедлению прогрессирования, распространения или усугубления заболевания или нарушения или одного или нескольких их симптомов. Часто благоприятные эффекты, которые пациент получает от профилактического и/или терапевтического средства, не приводят к излечению заболевания или нарушения. В этом отношении термин “осуществление контроля” охватывает лечение пациента, который страдал конкретным

10 заболеванием, в попытке предупредить или минимизировать рецидив заболевания или удлинить время, в течение которого сохраняется ремиссия. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой AML, в том числе подтип AML, обсуждающийся в данном документе. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой MDS, в том числе подтип MDS, обсуждающийся в данном документе.

15 **[0025]** Термин “нежелательный эффект” используется в соответствии с его обычным и общепринятым значением в данной области техники, и при использовании в данном документе он может относиться к конкретному состоянию, ассоциированному с лечением, предупреждением, контролем или облегчением симптомов заболевания, описанного в данном документе, возникающего в результате лечения соединением или композицией,

20 описанными в данном документе. Одним из таких нежелательных эффектов является возникновение нейтропении. Нейтропения может возникать в результате повреждения костного мозга и относится к любому состоянию, вызывающему подавление, элиминацию или нарушение (прямо или косвенно) образования и/или созревания нейтрофилов.

[0026] Термин “рефрактерный или резистентный” относится к обстоятельству, при котором у субъекта или млекопитающего даже после интенсивного лечения в организме имеются остаточные раковые клетки.

[0027] Термин “устойчивость к лекарственным средствами” относится к состоянию, при котором заболевание не отвечает на лечение определенным лекарственным средством или лекарственными средствами. Устойчивость к лекарственным средствам может быть

30 либо врожденной, что означает, что заболевание никогда не отвечало на конкретное лекарственное средство или лекарственные средства, либо она может быть приобретенной, что означает, что заболевание перестает отвечать на конкретное лекарственное средство или лекарственные средства, на которые заболевание ранее отвечало. В определенных вариантах осуществления устойчивость к лекарственным

средствам является врожденной. В определенных вариантах осуществления устойчивость к лекарственным средствам является приобретенной.

[0028] Термин “рецидивирующий” относится к ситуации, когда у субъекта или млекопитающего, у которых имела место ремиссия рака после терапии, наблюдается повторное появление раковых клеток.

[0029] “Циклическая терапия” относится к режиму или терапии, которая предусматривает период введения, описанный в данном документе, и период отдыха, описанный в данном документе.

[0030] Используемый в данном документе термин “период введения” относится к периоду времени, в течение которого субъекту непрерывно или активно вводят соединение или композицию, описанные в данном документе.

[0031] Применяемый в данном документе термин “период отдыха” относится к периоду времени, часто следующему за периодом введения, когда субъекту не вводят соединение или композицию, описанные в данном документе (например, прекращение лечения). В определенных вариантах осуществления “период отдыха” относится к периоду времени, когда субъекту не вводят одно средство или прекращают лечение с применением конкретного соединения. В таких вариантах осуществления субъекту могут вводить второе терапевтическое средство (например, средство, отличное от соединения или композиции, вводимых в предыдущий период введения).

[0032] Термин “QD” относится к введению дозы один раз в сутки.

[0033] Термины “определение”, “измерение”, “осуществление оценки”, “оценивание” и “анализирование”, используемые в данном документе, обычно относятся к любой форме измерения и предусматривают определение наличия или отсутствия элемента. Эти термины предусматривают как количественные, так и/или качественные определения. Оценивание может быть относительным или абсолютным. “Оценивание присутствия” может предусматривать определение количества чего-либо присутствующего, а также определение того, присутствует оно или отсутствует.

[0034] Используемый в данном документе термин “терапевтически эффективное количество” соединения, если не указано иное, предусматривает количество, достаточное для обеспечения терапевтического благоприятного эффекта при лечении или контроле заболевания или нарушения, или для задержки или минимизации одного или нескольких симптомов, ассоциированных с заболеванием или нарушением. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими средствами терапии, которое обеспечивает

терапевтически благоприятный эффект при лечении или контроле заболевания или нарушения. Термин “терапевтически эффективное количество” может охватывать количество, которое обеспечивает улучшение терапии в целом, ослабление или устранение симптомов или причин заболевания или нарушения или усиление

5 терапевтической эффективности другого терапевтического средства.

[0035] Используемый в данном документе термин “профилактически эффективное количество” соединения, если не указано иное, означает количество, достаточное для предупреждения заболевания или нарушения или предупреждения его рецидива.

Профилактически эффективное количество соединения означает количество

10 терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими средствами, которое обеспечивает профилактический благоприятный эффект в отношении предупреждения заболевания. Термин “профилактически эффективное количество” может охватывать количество, которое обеспечивает улучшение профилактики в целом или усиление профилактической эффективности другого профилактического средства.

15 **[0036]** Применяемый в данном документе показатель по шкале ECOG относится к показателю общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы

(ECOG) (Oken M, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-655), как показано ниже.

Балл	Описание
0	Полностью активен, способен осуществлять все функции, которые был способен осуществлять до заболевания, без ограничений.
1	Ограничен в отношении активности, требующей физического напряжения, но является амбулаторным пациентом и способен выполнять легкую или сидячую работу, например легкую работу по дому, работу в офисе.
2	Амбулаторный пациент и способен к осуществлению всех видов активности, относящихся к самообслуживанию, но не способен выполнять виды трудовой активности. Активен в течение более приблизительно 50% активного времени суток.
3	Способен лишь к ограниченному самообслуживанию, прикован к постели или креслу более 50% активного времени суток.
4	Полностью недееспособен. Не способен к какому-либо самообслуживанию. Полностью прикован к постели или креслу.
5	Мертвый.

[0037] Используемый в данном документе термин “общая выживаемость” (OS) означает время от рандомизации в клиническом испытании до смерти по любой причине. “Выживаемость без прогрессирования” (PFS) означает время от рандомизации в клиническом испытании до прогрессирования или смерти. “Бессобытийная выживаемость” (EFS) означает время от включения в исследование до любого неудачного результата лечения, в том числе прогрессирования заболевания, прекращения лечения по любой причине или смерти. “Общая частота ответа” (ORR) означает сумму процентных долей пациентов, у которых достигается полный и частичный ответы. “Продолжительность ответа” (DoR) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания.

[0038] Используемый в данном документе термин “популяция пациентов, которая подвергалась лечению соединением 1”, относится к популяции пациентов, которая прошла любое лечение соединением 1.

[0039] Используемый в данном документе термин “популяция пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1”, относится к популяции пациентов, которая не получала какого-либо лечения соединением 1. Такая популяция пациентов предусматривает пациентов, которые не получали какого-либо лечения рака, пациентов, 5 которых лечили с помощью плацебо, и пациентов, которых лечили любым противораковым средством терапии, кроме лечения соединением 1.

[0040] У пациентов с AML ответ на лечение можно оценить на основе критериев ответа при AML Международной рабочей группы (Cheson et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment 10 outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4642-9.

Критерий ответа	Время оценивания	Нейтрофилы (мкл)	Тромбоциты (мкл)	Бласты в костном мозге (%)	Другое
Раннее оценивание лечения	7-10 дней после терапии	NA	NA	< 5	
Состояние без лейкоза по морфологическим показателям	Варьирует в зависимости от протокола	NA	NA	< 5	EMD согласно проточной цитометрии
CR по морфологическим признакам	Варьирует в зависимости от протокола	≥ 1000	≥ 100000	< 5	EMD с трансфузией
CR по цитогенетическим признакам (CRc)	Варьирует в зависимости от протокола	≥ 1000	≥ 100000	< 5	Цитогенетические показатели – норма, EMD
CR по молекулярным признакам (CRm)	Варьирует в зависимости от протокола	≥ 1000	≥ 100000	< 5	Молекулярный тест – отрицательный, EMD
CR по морфологическим признакам с неполным восстановлением крови (CRi)	Варьирует в зависимости от протокола	Удовлетворяет всем критериям CR, за исключением остаточной нейтропении (< 1000/мкл) или тромбоцитопении (< 100000/мкл).			

Частичная ремиссия	Варьирует в зависимости и от протокола	≥ 1000	≥ 100000	Снижение на ≥ 50 , что приводит к уровням от 5 до 25	Уровень бластов $\leq 5\%$, если положительный результат теста на наличие телец Ауэра
Рецидив после CR	Варьирует в зависимости и от протокола	Повторное появление лейкозных бластов в периферической крови или $\geq 5\%$ бластов в костном мозге, не связанное с какой-либо другой причиной (например, регенерация костного мозга после консолидирующей терапии).			

Расшифровка сокращений: AML = острый миелогенный лейкоз; CR = полная ремиссия; EMD = экстрамедуллярное заболевание; IWG = Международная рабочая группа; NA = не применимо.

[0041] Лечение MDS можно оценивать в соответствии с критериями ответа

5 Международной рабочей группы (IWG) при миелодисплазии.

Модифицированные критерии ответа согласно IWG при MDS

Категория	Критерии ответа (ответы должны длиться по меньшей мере 4 недели)
Полная ремиссия (CR)	<p>Костный мозг: $\leq 5\%$ миелобластов с нормальным созреванием всех линий клеток^a</p> <p>Будет отмечаться стойкая дисплазия^{a,b}</p> <p>Периферическая кровь^c</p> <ul style="list-style-type: none"> - Гемоглобин ≥ 11 г/дл - Тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ - Нейтрофилы $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}^b$ - Бласты 0%

Категория	Критерии ответа (ответы должны длиться по меньшей мере 4 недели)
Частичная ремиссия (PR)	<p>Все критерии CR при отклонении от нормы до лечения, за исключением:</p> <p>Количество бластов в костном мозге снижено на $\geq 50\%$ по сравнению с состоянием до лечения, но все еще составляет $> 5\%$</p> <p>Насыщенность клетками и морфология не имеют значения</p>
CR в костном мозге ^b ± Улучшение гематологических показателей (HI)	<p>Костный мозг: $\leq 5\%$ миелобластов и снижение на $\geq 50\%$ по сравнению с состоянием до лечения^b Примечание: количество бластных клеток на исходном уровне должно составлять $\geq 5\%$ для того, чтобы субъекта можно было оценивать в отношении CR в костном мозге^d</p> <p>Периферическая кровь: при наличии ответов в виде HI, они будут отмечены в дополнение к CR в костном мозге^b</p>
Стабильное заболевание (SD)	Невозможность достижения по меньшей мере PR, но отсутствие признаков прогрессирования в течение > 8 недель
Неблагоприятный исход	Смерть во время лечения или прогрессирование заболевания, характеризующееся усугублением вариантов цитопении, повышением процентной доли бластов в костном мозге или прогрессированием до более позднего подтипа MDS согласно FAB, чем до лечения
Рецидив после CR или PR	<p>По меньшей мере 1 из следующего:</p> <ul style="list-style-type: none"> • возвращение к процентной доли бластов в костном мозге, который был до лечения; • снижение на $\geq 50\%$ от максимальных уровней гранулоцитов или тромбоцитов при ремиссии/ответе; • снижение концентрации Hgb на $\geq 1,5$ г/дл или трансфузионная зависимость.
Цитогенетический ответ	<p>Полный – исчезновение хромосомной аномалии без появления новых</p> <p>Частичный – снижение частоты хромосомных аномалий на по меньшей мере 50%</p>

Категория	Критерии ответа (ответы должны длиться по меньшей мере 4 недели)
Прогрессирование заболевания (PD)	<p>Для пациентов со следующим:</p> <ul style="list-style-type: none"> • менее 5% бластов: повышение содержания бластов на $\geq 50\%$ с достижением $> 5\%$; • 5% - 10% бластов: повышение содержания бластов на $\geq 50\%$ с достижением $> 10\%$; • 10% - 20% бластов: повышение содержания бластов на $\geq 50\%$ с достижением $> 20\%$. <p>Любое из следующего:</p> <ul style="list-style-type: none"> • снижение содержания гранулоцитов или тромбоцитов на по меньшей мере 50% от максимальных уровней при ремиссии/ответе; • снижение концентрации Hgb на ≥ 2 г/дл; • трансфузионная зависимость.
Трансформация заболевания	Трансформация в AML (20% или больше бластов в ВМ или РВ) ^d
Улучшение гематологических показателей (HI)	
Эритроидный ответ (HI-E) (состояние до лечения < 11 г/дл)	<p>Повышение уровня Hgb на $\geq 1,5$ г/дл</p> <p>Соответствующее уменьшение количества единиц переливания RBC на абсолютное число по меньшей мере 4 переливания RBC/8 недель по сравнению с количеством переливаний до лечения в предыдущие 8 недель. При оценке переливаний RBC будут учитываться только переливания RBC, проведенные при уровне гемоглобина $\leq 9,0$ г/дл до начала лечения</p>
Ответ со стороны тромбоцитов (HI-P) (состояние до лечения $< 100 \times 10^9/л$)	<p>Абсолютное повышение до $\geq 30 \times 10^9/л$ для пациентов, начинающих с $> 20 \times 10^9/л$</p> <p>Повышение от $< 20 \times 10^9/л$ до $> 20 \times 10^9/л$ и на по меньшей мере 100%</p>

Категория	Критерии ответа (ответы должны длиться по меньшей мере 4 недели)
Ответ со стороны нейтрофилов (НН-N) (состояние до лечения $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$)	Повышение на по меньшей мере 100% и абсолютное повышение до $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$
Прогрессирование/рецидив после НН	По меньшей мере одно из следующего: <ul style="list-style-type: none"> • снижение содержания гранулоцитов или тромбоцитов на по меньшей мере 50% от максимальных уровней при ответе; • снижение содержания Hgb на $\geq 1,5$ г/дл; • трансфузионная зависимость.

BM = костный мозг; CR = полная ремиссия; FAB = французско-американско-британская;

Hgb = гемоглобин; НН = улучшение гематологических показателей; IWG =

Международная рабочая группа; MDS = миелодиспластические синдромы; PB =

периферическая кровь; PD = прогрессирование заболевания; PR = частичная ремиссия;

5 RBC = эритроцит.

^a В отношении диспластических изменений следует учитывать нормальный диапазон диспластических изменений (модификацию).

^b Модификация критериев ответа согласно IWG.

^c В некоторых случаях согласно предусмотренной протоколом терапии может
 10 потребоваться начало дополнительного лечения (например, консолидирующего, поддерживающего) до истечения 4-недельного периода. Такие субъекты могут быть включены в категорию ответа, к которой они относятся в момент начала терапии. Транзиторные варианты цитопении во время повторных курсов химиотерапии не следует рассматривать в качестве нарушений стабильности ответа, при условии, что они
 15 восстанавливаются до улучшенных показателей предыдущего курса.

^d Модификация критериев согласно IWG спонсором.

Источники: Cheson, 2006 и Vardiman, 2008.

Независимость от переливаний RBC и тромбоцитов

	При скрининге	Во время исследуемого лечения
Независимость от переливаний RBC	Субъекты, которые получили < 4 единиц RBC в течение предыдущих 56 дней	Субъекты, у которых наблюдалось повышение уровня гемоглобина на 1,5 г/дл по сравнению с исходным уровнем и которые не получали переливания RBC в течение 56-дневного периода лечения. Примечание: при оценке ответа на переливание RBC будут учитываться только переливания RBC, проведенные при уровне гемоглобина $\leq 9,0$ г/дл в течение 3 дней до переливания.
Зависимость от переливаний RBC	Субъекты, которые получили ≥ 4 единиц RBC в течение предыдущих 56 дней	
Независимость от переливаний тромбоцитов	Субъекты, которые получили < 2 переливаний тромбоцитов в течение предыдущих 56 дней	Субъекты, которые не получали переливаний тромбоцитов в течение 56-дневного периода лечения
Зависимость от переливаний тромбоцитов	Субъекты, которые получили ≥ 2 переливаний тромбоцитов в течение предыдущих 56 дней	

RBC = эритроцит; Hgb = гемоглобин.

^a Независимость от переливаний RBC и зависимость от переливаний RBC определяются в соответствии с модифицированными критериями согласно IWG.

5 ^b Независимость от переливаний тромбоцитов и зависимость от переливания тромбоцитов определяются спонсором.

Источник: Cheson, *et al. Blood*. 2006;108(2):419-25.

[0042] Обновленная международная шкала оценки прогноза используется для прогноза при MDS следующим образом:

Группа для оценки риска по данным цитогенетики согласно IPSS-R

Подгруппы по прогнозу по данным цитогенетики	Цитогенетические аномалии
Очень благоприятный	-Y, del(11q)
Благоприятный	Нормальный, del(5q), del(12p), del(20q), двойной, в том числе del(5q)
Промежуточный	del(7q), +8, +19, i(17q), любые другие одинарные или двойные независимые клоны
Неблагоприятный	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), двойной, в том числе -7/del(7q), комплекс: 3 аномалии
Очень неблагоприятный	Комплекс: > 3 аномалий

Источник: Greenburg, et al. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.

5

Значения шкалы оценки прогноза IPSS-R

Переменная оценки прогноза	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Цитогенетические показатели	Очень благоприятный	-	Благоприятный	-	Промежуточный	Неблагоприятный	Очень неблагоприятный
Бласты в костном мозге (%)	≤ 2	-	> 2 - < 5	-	5-10	> 10	-
Гемоглобин (г/дл)	≥ 10	-	8 - < 10	< 8	-	-	-
Тромбоциты (× 10 ⁹ /л)	≥ 100	50 - < 100	< 50	-	-	-	-
ANC (× 10 ⁹ /л)	≥ 0,8	< 0,8	-	-	-	-	-

Источник: Greenburg, et al. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.

[0043] Общий балл IPSS-R рассчитывается в виде суммы цитогенетических показателей, процентной доли бластов в костном мозге, гемоглобина, тромбоцитов и отдельных баллов ANC.

10

Категории/баллы прогностического риска согласно IPSS-R

Категория риска	Балл по риску
Очень низкий	$\leq 1,5$
Низкий	$> 1,5 - 3$
Промежуточный	$> 3 - 4,5$
Высокий	$> 4,5 - 6$
Очень высокий	> 6

Источник: Greenburg, *et al. Blood.* 2012;120(12):2454-65.

IPSS-R: клинические исходы в категориях прогностического риска

Переменная оценки прогноза	Количество пациентов	Очень низкий	Низкий	Промежуточный	Высокий	Очень высокий
Пациенты, %	7012	19%	38%	20%	13%	10%
Медиана общей выживаемости (годы)	-	8,8	5,3	3,0	1,6	0,8
Медиана времени до развития АМЛ на 25%	-	Не достигается	10,8	3,2	1,4	0,73

Источник: Greenberg, *et al. Blood.* 2012;120(12):2454-65

- 5 **[0044]** Как используется в данном документе и если не указано иное, термин “фармацевтически приемлемая соль” предусматривает без ограничения соль кислотной группы. В среде с определенной кислотностью соединение может образовывать широкий спектр солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно применять для получения фармацевтически приемлемых солей таких
- 10 основных соединений, представляют собой кислоты, которые образуют соли, такие как фармакологически приемлемые анионы, в том числе без ограничения ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, бромид, йодид, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумарат, глицептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексилрезорцинат,
- 15 гидрабамин, гидроксинафтоат, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат,

метансульфонат (мезилат), метилсульфат, мускат, напсилат, нитрат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат, триэтиодид и памоат.

[0045] Как используется в данном документе и если не указано иное, термин “гидрат” означает соединение, предусмотренное в данном документе, или его соль, дополнительно содержащее стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной нековалентными межмолекулярными силами. Гидраты могут быть кристаллическими и некристаллическими.

[0046] Как используется в данном документе и если не указано иное, термин “сольват” означает сольват, образованный в результате ассоциации одной или нескольких молекул растворителя с соединением, предусмотренным в данном документе. Термин “сольват” предусматривает гидраты (например, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и т. п.). Сольваты могут быть кристаллическими или некристаллическими.

[0047] Используемый в данном документе термин “стереоизомер”, если не указано иное, охватывает все энантиомерно/стереомерно чистые и энантиомерно/стереомерно обогащенные соединения, предусмотренные в данном документе.

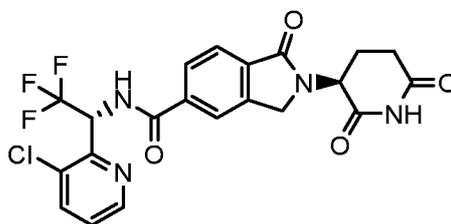
[0048] Как используется в данном документе и если не указано иное, термины “стереомерно чистый” или “энантиомерно чистый” означают, что соединение предусматривает один стереоизомер и по сути не содержит соответствующего другого стереоизомера или энантиомера. Например, соединение является стереомерно или энантиомерно чистым, если оно содержит 80%, 90% или 95% или больше одного стереоизомера и 20%, 10% или 5% или меньше другого стереоизомера. В определенных случаях соединение, предусмотренное в данном документе, считается оптически активным или стереомерно/энантиомерно чистым (т. е. по сути *R*-формой или по сути *S*-формой) в отношении хирального центра, если соединение характеризуется ее (энантиомерным избытком), составляющим приблизительно 80% или больше, предпочтительно ее, равным 90% или больше, в отношении конкретного хирального центра и более предпочтительно ее, составляющим 95%, в отношении конкретного хирального центра.

[0049] Как используется в данном документе и если не указано иное, термины “стереомерно обогащенный” или “энантиомерно обогащенный” охватывают рацемические смеси, а также другие смеси стереоизомеров соединений, предусмотренных в данном документе (например, $R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35$ и $70/30$).

[0050] Используемые в данном документе сокращения для любых защитных групп, аминокислот и других соединений, если не указано иное, соответствуют их общепринятому использованию, являются общепризнанными сокращениями или сокращениями согласно Комиссии IUPAC-IUB по биохимической номенклатуре (см. *Biochem.* 1972, 11:942-944).

6.2 Соединение

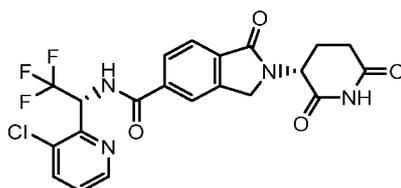
[0051] Соединением, подходящим для применения в способах, предусмотренных в данном документе, является соединение 1: N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид, характеризующийся структурой:



или его стереоизомеры или смесь стереоизомеров, изотопологи, фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, сольваты, гидраты, сокристаллы, клатраты или полиморфы. В определенных вариантах осуществления соединение 1 относится к N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамиду.

[0052] Соединение 1 можно получить в соответствии со способами, описанными в примерах, предусмотренных в данном документе, или как описано в публикации патента США № 2020/0377512 A1, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Соединение также можно синтезировать в соответствии с другими способами, очевидными для специалистов в данной области техники, основанными на идеях, изложенных в данном документе.

[0053] Соединение 2, N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид характеризуется следующей структурой:



6.3 Способы применения

[0054] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов AML и/или MDS с помощью введения субъекту соединения 1.

5 [0055] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов AML с помощью введения субъекту терапевтически активного количества соединения 1. В одном варианте осуществления AML представляет собой рецидивирующий или рефрактерный AML. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой недавно
10 диагностированный AML. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой первичный AML. В других вариантах осуществления AML представляет собой рецидивирующий AML. В еще одних вариантах осуществления AML представляет собой рефрактерный AML. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой рецидивирующий/рефрактерный AML. Рецидивирующее или рефрактерное заболевание
15 может представлять собой AML de novo или вторичный AML, например, связанный с терапией AML (t-AML). В одном варианте осуществления AML является рефрактерным к одному или нескольким из citarабина, даунорубицина, идарубицина, мидостаурина, кладрибина, гемтузумаба озогамицина, флударабина, митоксантрона, гилтеритиниба, гласдегиба и венетоклакса.

20 [0056] В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, охватывают лечение субъектов, которые ранее не подвергались лечению AML. В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался аллогенной трансплантации костного мозга. В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался трансплантации стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект не получал лечения гидроксимочевинной. В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался лечению системными глюкокортикоидами.

[0057] В других вариантах осуществления способы охватывают лечение субъектов, которые ранее подвергались лечению или в настоящее время подвергаются лечению AML. Например, субъект, возможно, ранее подвергался лечению или в настоящее время
30 подвергается лечению с помощью стандартного режима лечения AML. Субъект мог подвергаться лечению с помощью стандартного режима лечения AML, известного практикующему специалисту в данной области техники. В определенных вариантах осуществления субъект ранее подвергался лечению с помощью по меньшей мере одного

режима индукционной/повторной индукционной или консолидирующей терапии АМЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергался аутологичной трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток в качестве части режима консолидирующей терапии. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергался лечению гидроксимочевинной. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергался предшествующей индукционной или консолидирующей терапии с применением цитарабина (Ага-С). В некоторых вариантах осуществления субъект подвергался лечению системными глюкокортикостероидами. В других вариантах осуществления способы охватывают лечение субъектов, которые ранее подвергались лечению АМЛ, но не отвечают на стандартные средства терапии.

[0058] В другом варианте осуществления АМЛ классифицируется согласно FAB как M0/1. В другом варианте осуществления АМЛ классифицируется согласно FAB как M2. В другом варианте осуществления АМЛ классифицируется согласно FAB как M3. В другом варианте осуществления АМЛ классифицируется согласно FAB как M4. В другом варианте осуществления АМЛ классифицируется согласно FAB как M5. В одном варианте осуществления АМЛ представляет собой АМЛ с по меньшей мере одной рецидивирующей генетической аномалией (АМЛ с транслокацией между хромосомами 8 и 21; АМЛ с транслокацией или инверсией в хромосоме 16; АМЛ с транслокацией между хромосомами 9 и 11; APL (M3) с транслокацией между хромосомами 15 и 17; АМЛ с транслокацией между хромосомами 6 и 9; АМЛ с транслокацией или инверсией в хромосоме 3); АМЛ (мегакариобластный) с транслокацией между хромосомами 1 и 22; АМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией; АМЛ, связанный с предшествующей химиотерапией или облучением (например, АМЛ, связанный с влиянием алкилирующего средства, или АМЛ, связанный с влиянием ингибитора топоизомеразы II); АМЛ неуточненной классификации (например, АМЛ, который не попадает в вышеуказанные категории, т. е. минимально дифференцированный АМЛ (M0); АМЛ с минимальным созреванием (M1); АМЛ с созреванием (M2); острый миеломоноцитарный лейкоз (M4); острый моноцитарный лейкоз (M5); острый эритроидный лейкоз (M6); острый мегакариобластный лейкоз (M7); острый базофильный лейкоз; острый панмиелоз с фиброзом); миелоидная саркома (также известная как гранулоцитарная саркома, хлорома или экстрамедуллярная миелобластома) или варианты недифференцированного и бифенотипического острого лейкоза (также известные как варианты острого лейкоза со смешанным фенотипом).

[0059] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов AML с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы

5 лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов рецидивирующего или рефрактерного AML с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения AML с помощью введения субъекту

10 соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения рецидивирующего или рефрактерного AML с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или

15 облегчения симптомов AML путем введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-5, 1-7, 1-10 или 1-14 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или ослабления симптомов рецидивирующего или рефрактерного AML с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение

20 соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-5, 1-7, 1-10 или 1-14 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов AML с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-5

25 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов рецидивирующего или рефрактерного AML с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-5 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в

30 данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов AML с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-7 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или

облегчения симптомов рецидивирующего или рефрактерного АМЛ с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-7 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов АМЛ с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-10 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов рецидивирующего или рефрактерного АМЛ с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-10 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов АМЛ с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-14 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов рецидивирующего или рефрактерного АМЛ с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-14 28-дневного цикла.

[0060] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения АМЛ с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения рецидивирующего или рефрактерного АМЛ с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения АМЛ с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения рецидивирующего или рефрактерного АМЛ с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в цикле, где цикл

- предусматривает введение соединения 1 в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения AML с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дни 1, 4, 8, 11 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения рецидивирующего или рефрактерного AML с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дни 1, 4, 8, 11 28-дневного цикла.
- 10 **[0061]** В некоторых таких вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов AML, предусматривающие введение соединения 1 в дозе приблизительно 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 0,8 мг/сутки, 1 мг/сутки, 1,5 мг/сутки, 2 мг/сутки, 3 мг/сутки, 6 мг/сутки, 9 мг/сутки и 12 мг/сутки.
- 15 **[0062]** В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов миелодиспластического синдрома (MDS) с помощью введения субъекту терапевтически активного количества соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения MDS. В одном варианте осуществления MDS представляет собой
- 20 рецидивирующий, резистентный или рефрактерный MDS. В одном варианте осуществления MDS представляет собой рецидивирующий или рефрактерный MDS. В одном варианте осуществления MDS представляет собой рецидивирующий или рефрактерный MDS высокого риска. В одном варианте осуществления MDS представляет собой рефрактерную анемию (RA); RA с кольцевидными сидеробластами (RARS); RA с избытком бластов (RAEB); рефрактерную цитопению с мультилинейной дисплазией (RCMD), рефрактерную цитопению с однолинейной дисплазией (RCUD);
- 25 неклассифицируемый миелодиспластический синдром (MDS-U), миелодиспластический синдром, ассоциированный с изолированной аномалией хромосомы del(5q), связанные с терапией миелоидные новообразования или хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML). В некоторых вариантах осуществления MDS представляет собой MDS очень
- 30 низкого риска, низкого риска, промежуточного риска, высокого риска или очень высокого риска. В одном варианте осуществления MDS относится к группе очень низкого риска. В другом варианте осуществления MDS относится к группе низкого риска. В другом

варианте осуществления MDS относится к группе промежуточного риска. В другом варианте осуществления MDS относится к группе высокого риска. В другом варианте осуществления MDS представляет собой MDS очень высокого риска. В некоторых вариантах осуществления MDS представляет собой первичный MDS или MDS de novo. В других вариантах осуществления MDS представляет собой вторичный MDS.

[0063] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов MDS с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов рецидивирующего или рефрактерного MDS, в том числе рецидивирующего или рефрактерного MDS высокого риска, с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения MDS с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения рецидивирующего или рефрактерного MDS, в том числе рецидивирующего или рефрактерного MDS высокого риска, с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения рецидивирующего или рефрактерного MDS путем введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-5, 1-7, 1-10 или 1-14 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или ослабления симптомов рецидивирующего или рефрактерного MDS, в том числе рецидивирующего или рефрактерного MDS высокого риска, с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-5, 1-7, 1-10 или 1-14 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов MDS с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-5 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов рецидивирующего или рефрактерного MDS, в том числе

рецидивирующего или рефрактерного MDS высокого риска, с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-5 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов MDS с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-7 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов рецидивирующего или рефрактерного MDS, в том числе рецидивирующего или рефрактерного MDS высокого риска, с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-7 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов MDS с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-10 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов рецидивирующего или рефрактерного MDS, в том числе рецидивирующего или рефрактерного MDS высокого риска, с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-10 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов MDS с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-14 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов рецидивирующего или рефрактерного MDS, в том числе рецидивирующего или рефрактерного MDS высокого риска, с помощью введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-14 28-дневного цикла.

[0064] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения MDS с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1

в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения рецидивирующего или рефрактерного MDS, в том числе рецидивирующего или рефрактерного MDS высокого риска, с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения MDS с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения рецидивирующего или рефрактерного MDS высокого риска, с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения MDS с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дни 1, 4, 8, 11 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения рецидивирующего или рефрактерного MDS высокого риска, с помощью введения субъекту соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дни 1, 4, 8, 11 28-дневного цикла.

[0065] В некоторых таких вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения симптомов MDS, предусматривающие введение соединения 1 в дозе приблизительно 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 0,8 мг/сутки, 1 мг/сутки, 1,5 мг/сутки, 2 мг/сутки, 3 мг/сутки, 6 мг/сутки, 9 мг/сутки и 12 мг/сутки.

[0066] Дополнительно в данном документе предусмотрены способы достижения одной или нескольких клинических конечных точек, ассоциированных с AML и/или MDS, предусматривающие введение терапевтически эффективного количества соединения 1 пациенту, нуждающемуся в этом.

[0067] В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению общей выживаемости (OS), частоты полной ремиссии (CRR), частоты объективного ответа (ORR), времени до прогрессирования, безрецидивной

выживаемости (RFS), выживаемости без прогрессирования (PFS), бессобытийной выживаемости, продолжительности ремиссии, продолжительности ответа и/или времени до ремиссии/ответа в популяции пациентов с AML, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1. В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению общей выживаемости (OS), частоты полной ремиссии (CRR), частоты объективного ответа (ORR), времени до прогрессирования, безрецидивной выживаемости (RFS), выживаемости без прогрессирования (PFS), бессобытийной выживаемости, продолжительности ремиссии, продолжительности ответа, времени до ремиссии/ответа и/или независимости от переливаний в популяции пациентов с AML, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

[0068] В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению общей выживаемости (OS) в популяции пациентов с AML, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

[0069] В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению частоты полной ремиссии (CRR) в популяции пациентов с AML, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

[0070] В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению частоты объективного ответа (ORR) в популяции пациентов с AML, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

[0071] В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению времени до прогрессирования в популяции пациентов с AML, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

[0072] В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению безрецидивной выживаемости (RFS) в популяции пациентов с AML, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения

1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

[0073] В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению выживаемости без прогрессирования (PFS) в

5 популяции пациентов с AML, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

[0074] В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению бессобытийной выживаемости в популяции пациентов

10 с AML, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

[0075] В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению продолжительности ремиссии в популяции пациентов

15 с AML, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

[0076] В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению продолжительности ответа в популяции пациентов с

AML, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

20 **[0077]** В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению времени до ремиссии/ответа в популяции пациентов с

AML, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

[0078] В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном

25 документе, приводят к повышению независимости от переливаний в популяции пациентов с AML, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по

сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

[0079] В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренных в данном документе, приводят к повышению общей выживаемости (OS), частоты полной

30 ремиссии (CRR), частоты объективного ответа (ORR), времени до прогрессирования, безрецидивной выживаемости (RFS), выживаемости без прогрессирования (PFS),

бессобытийной выживаемости, продолжительности ремиссии, продолжительности ответа и/или времени до ремиссии/ответа в популяции пациентов с MDS, которая подвергалась

лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

5 **[0080]** В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению общей выживаемости (OS) в популяции пациентов с MDS, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

10 **[0081]** В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению частоты полной ремиссии (CRR) в популяции пациентов с MDS, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

15 **[0082]** В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению частоты объективного ответа (ORR) в популяции пациентов с MDS, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

20 **[0083]** В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению времени до прогрессирования в популяции пациентов с MDS, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

25 **[0084]** В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению безрецидивной выживаемости (RFS) в популяции пациентов с MDS, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

30 **[0085]** В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению выживаемости без прогрессирования (PFS) в популяции пациентов с MDS, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

[0086] В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению бессобытийной выживаемости в популяции пациентов с MDS, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

[0087] В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению продолжительности ремиссии в популяции пациентов с MDS, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

5 [0088] В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению продолжительности ответа в популяции пациентов с MDS, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

[0089] В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, приводят к повышению времени до ремиссии/ответа в популяции пациентов с MDS, которая подвергалась лечению эффективным количеством соединения 1, по сравнению с популяцией пациентов, которая не подвергалась лечению соединением 1.

10 [0090] В определенных вариантах осуществления ORR предусматривает все ответы в виде полной ремиссии (CR) (т. е. состояние без лейкоза по морфологическим показателям, CR по морфологическим показателям, CR по цитогенетическим показателям, CR по молекулярным показателям и CR по морфологическим показателям с неполным восстановлением крови) и частичной ремиссии.

6.4 Циклическая терапия/дозировки

[0091] В способах, предусмотренных в данном документе, терапевтически эффективное количество соединения 1 можно циклически вводить пациенту, нуждающемуся в этом, независимо от вида рака, в отношении которого осуществляют лечение. Циклическая терапия может приводить к снижению частоты развития устойчивости к одному или нескольким средствам терапии, недопущению или снижению степени проявления побочных эффектов одного из средств терапии и/или улучшению эффективности лечения.

25 [0092] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения 1 вводят в цикле лечения, который предусматривает период введения, составляющий до 5 дней, за которым следует период отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения, составляющий 7 дней, за которым следует период отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения, составляющий до 10 дней, за которым следует период отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения, составляющий до 14 дней, за которым следует период отдыха. В одном варианте осуществления период отдыха составляет приблизительно 28 дней.

[0093] В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения 1 в дни 1-5 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение соединения 1 в дни 1-7 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения

5 предусматривает введение соединения 1 в дни 1-10 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение соединения 1 в дни 1-14 28-дневного цикла.

[0094] В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения 1 в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 и 25 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение соединения 1 в дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение соединения 1 в дни 1, 4, 8 и 11 28-дневного цикла.

[0095] Любой цикл лечения, описанный в данном документе, можно повторять в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более циклов. В определенных случаях циклическая терапия не ограничена количеством циклов, и терапию продолжают до прогрессирования заболевания. Циклы могут в определенных случаях предусматривать изменение продолжительности периодов введения и/или периодов отдыха, описанных в данном документе.

20 [0096] В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение соединения 1 при величине дозировки от приблизительно 0,05 мг/сутки до приблизительно 20 мг/сутки, от приблизительно 0,1 мг/сутки до приблизительно 15 мг/сутки при введении один раз в сутки.

[0097] В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение соединения 1 при величине дозировки приблизительно 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 0,8 мг/сутки, 1 мг/сутки, 1,5 мг/сутки, 2 мг/сутки, 3 мг/сутки, 6 мг/сутки, 9 мг/сутки и 12 мг/сутки при введении один раз в сутки.

[0098] Соединение 1 можно вводить в одинаковом количестве для всех периодов введения в цикле лечения. В качестве альтернативы, в одном варианте осуществления соединение вводят в различных дозах в периоды введения.

30

6.5 Комбинированная терапия

[0099] В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с терапевтически эффективным количеством других терапевтических средств.

[00100] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения, предупреждения или контроля AML или MDS, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 при циклической терапии, предусмотренной в данном документе, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких вариантов второго активного средства и необязательно в комбинации с лучевой терапией, переливаниями крови, биологической или иммунотерапией или хирургическим вмешательством. В данном документе раскрыты примеры вариантов второго активного средства.

[00101] Используемый в данном документе термин “в комбинации” предусматривает применение более чем одного средства терапии (например, одного или нескольких профилактических и/или терапевтических средств). Однако применение термина “в комбинации” не ограничивает порядок, в котором средства терапии (например, профилактические и/или терапевтические средства) вводят пациенту с заболеванием или нарушением. Первое средство терапии (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как соединение 1, предусмотренное в данном документе) можно вводить до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до) введения субъекту второго средства терапии (например, профилактического или терапевтического средства), одновременно с его введением или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель после) его введения. В данном документе также рассматривается тройная терапия.

[00102] В определенных вариантах осуществления введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 и одного или нескольких вариантов второго активного средства может происходить одновременно или последовательно с помощью одного и того же или разных путей введения. Пригодность конкретного пути введения, применяемого для конкретного активного средства, будет зависеть от самого активного

средства (например, возможно ли его введение перорально без разложения перед попаданием в кровоток) и вида рака, в отношении которого осуществляют лечение.

[00103] Путь введения соединения 1 не зависит от пути введения второго средства терапии. Таким образом, в соответствии с этими вариантами осуществления соединение 1 вводят внутривенно, а второе средство терапии можно вводить перорально, парентерально, внутривенно, внутримышечно, ректально, трансбуккально, интраназально, с помощью липосом, посредством ингаляции, вагинально, внутриглазным путем, посредством местной доставки с помощью катетера или стента, подкожно, посредством доставки в жировую ткань, внутрисуставно, интратекально или в лекарственной форме медленного высвобождения. В одном варианте осуществления соединение 1 и второе средство терапии вводят с помощью одного и того же способа введения, с помощью IV введения. В другом варианте осуществления соединение 1 вводят с помощью одного способа введения, например с помощью IV введения, тогда как второе средство (противораковое средство) вводят с помощью другого способа введения, например, перорально.

[00104] В одном варианте осуществления второе активное средство вводят внутривенно или подкожно один или два раза в сутки в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 350 мг или от приблизительно 50 до приблизительно 200 мг. Конкретное количество второго активного средства будет зависеть от конкретного используемого средства, типа заболевания, в отношении которого осуществляют лечение или контроль, тяжести и стадии заболевания, а также количества соединения 1 и любых необязательных дополнительных активных средств, одновременно вводимых пациенту.

[00105] В некоторых вариантах осуществления компоненты видов комбинированной терапии, описанных в данном документе, вводят пациенту циклически. В другом варианте осуществления второе активное средство вводят одновременно при циклическом введении с видами комбинированной терапии, предусмотренными в данном документе. Циклическая терапия предусматривает введение активного средства в течение определенного периода времени с последующим отдыхом в течение определенного периода времени и повторением этого последовательного введения. Циклическая терапия может проводиться независимо для каждого активного средства (например, соединения 1 и/или второго активного средства, описанного в данном документе) в течение назначенного периода времени. В определенных вариантах осуществления циклическое

введение каждого активного средства зависит от одного или нескольких активных средств, вводимых субъекту. В одном варианте осуществления введение соединения 1 или второго активного средства, описанного в данном документе, фиксирует день(дни) или продолжительность введения каждого средства. В другом варианте осуществления введения соединения 1 или второго активного средства, описанного в данном документе, фиксирует дни(дни) или продолжительность введения второго активного средства.

[00106] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 и второе активное средство, описанные в данном документе, вводят непрерывно (например, ежедневно, еженедельно, ежемесячно) без периода отдыха. Циклическая терапия может приводить к снижению частоты развития устойчивости к одному или нескольким средствам терапии, недопущению или снижению степени проявления побочных эффектов одного из средств терапии и/или улучшению эффективности лечения или терапевтического средства.

[00107] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения 1 вводят в качестве компонента комбинированной терапии, описанной в данном документе, один раз в сутки в течение дней 1-5, дней 1-7 или дней 1-14 в 28-дневном цикле. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения 1 вводят в качестве компонента комбинированной терапии, описанной в данном документе, один раз в сутки в течение дней 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 и 25 28-дневного цикла, дней 1, 4, 8, 11, 15 и 18 28-дневного цикла или дней 1, 4, 8 и 11 28-дневного цикла. Такие виды комбинированной терапии предусматривают введение второго активного средства, описанного в данном документе, до введения соединения 1 в один или несколько дней (например, в день 1 цикла 1) одновременно с его введением или после его введения. В одном варианте осуществления комбинированную терапию вводят в течение 1-13 циклов, составляющих 28 дней (например, приблизительно 12 месяцев).

Соединение 1 и второе активное средство, описанное в данном документе, такой комбинации могут присутствовать в концентрации или количестве, предусмотренных в данном документе. В определенных вариантах осуществления второе активное средство можно вводить один раз в сутки, один раз в неделю или один раз в месяц во время циклической терапии. В другом варианте осуществления второе активное средство вводят один раз в неделю в комбинации с комбинированной терапией, описанной в данном документе.

[00108] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения 1 вводят в качестве компонента комбинированной терапии, описанной в данном документе, один раз в сутки в течение 7 последовательных дней. Такие виды

комбинированной терапии предусматривают введение терапевтически эффективного количества второго активного средства, описанного в данном документе, до введения терапевтически эффективного количества соединения 1 в один или несколько дней (например, в день 1 цикла 1), одновременно с его введением или после его введения. В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения 1 вводят один раз в сутки в течение 7 последовательных дней с последующим 21 днем отдыха (например, отсутствие введения соединения/прекращение лечения) в 28-дневном цикле. Такая комбинированная терапия предусматривает введение терапевтически эффективного количества второго активного средства, описанного в данном документе, до введения соединения 1 в один или несколько дней (например, в день 1 цикла 1), одновременно с его введением или после его введения. В одном варианте осуществления комбинированную терапию вводят в течение 1-13 циклов, составляющих 28 дней (например, приблизительно 3 месяцев). Соединение 1 и варианты второго активного средства, описанные в данном документе, такой комбинации могут присутствовать в концентрации или количестве, предусмотренных в данном документе. В одном варианте осуществления комбинированная терапия предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения 1 последовательно в течение 7 дней 28-дневного цикла и введение терапевтически эффективного количества второго активного средства в по меньшей мере один день каждого цикла (например, день 1 цикла 1) в комбинации со вторым активным средством, вводимым в по меньшей мере один день каждого цикла. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения 1 вводят в качестве компонента комбинированной терапии, описанной в данном документе, один раз в сутки в дни 1-5, 1-7, 1-10 или 1-14 28-дневного цикла. Такие виды комбинированной терапии предусматривают введение терапевтически эффективного количества второго активного средства, описанного в данном документе, до введения терапевтически эффективного количества соединения 1 в один или несколько дней, одновременно с его введением или после его введения. В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения 1 вводят один раз в сутки в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 и 25 28-дневного цикла. Такая комбинированная терапия предусматривает введение терапевтически эффективного количества второго активного средства, описанного в данном документе, до введения соединения 1 в один или несколько дней, одновременно с его введением или после его введения. В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения 1 вводят один раз в сутки в дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 28-дневного цикла. Такая комбинированная терапия предусматривает

введение терапевтически эффективного количества второго активного средства, описанного в данном документе, до введения соединения 1 в один или несколько дней, одновременно с его введением или после его введения.

[00109] В определенных вариантах осуществления второе активное средство можно вводить один раз в сутки, один раз в неделю или один раз в месяц во время циклической терапии. В другом варианте осуществления второе активное средство вводят один раз в неделю в комбинации с комбинированной терапией, описанной в данном документе.

[00110] Соединение для применения в видах комбинированной терапии, описанных в данном документе, можно независимо вводить один раз в сутки (QD) или разделять на несколько доз в сутки, как, например, два раза в сутки (BID), три раза в сутки (TID) и четыре раза в сутки (QID), в качестве части комбинированной терапии, описанной в данном документе. Кроме того, введение может быть непрерывным (т. е. ежедневно в течение последовательных дней или каждый день), прерывистым, например в циклах (т. е. включая дни, недели или месяцы отдыха без введения лекарственного средства).

Подразумевается, что используемый в данном документе термин “ежедневно” означает, что терапевтическое средство вводят один раз или больше одного раза в сутки, например, в течение определенного периода времени. Подразумевается, что термин “непрерывный” означает, что терапевтическое средство вводят ежедневно в течение непрерывного периода времени, составляющего от по меньшей мере 10 дней до 52 недель.

Подразумевается, что термины “прерывистый” или “с перерывами”, используемые в данном изобретении, означают прекращать и начинать что-либо с регулярными или с нерегулярными интервалами. Например, прерывистое введение соединения для

применения в видах комбинированной терапии, описанных в данном документе, можно осуществлять в течение от одного до шести дней в неделю, введение циклами (например, ежедневное введение в течение от двух до восьми недель подряд, затем период отдыха без введения вплоть до одной недели) или введение по чередующимся дням.

Подразумевается, что используемый в данном документе термин “циклическость” означает, что терапевтическое средство вводят ежедневно или непрерывно, но с периодом отдыха.

[00111] В определенных вариантах осуществления соединение для применения в видах комбинированной терапии, описанных в данном документе, вводят один раз в сутки на протяжении от одного дня до шести месяцев, от одной недели до трех месяцев, от одной недели до четырех недель, от одной недели до трех недель или от одной недели до двух недель. В определенных вариантах осуществления соединение для применения в видах комбинированной терапии, описанных в данном документе, вводят один раз в сутки в

течение одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель. В одном варианте осуществления соединение для применения в видах комбинированной терапии, описанных в данном документе, вводят один раз в сутки в течение одной недели. В другом варианте осуществления соединения для применения в видах комбинированной терапии, описанных в данном документе, вводят один раз в сутки в течение двух недель. В еще одних вариантах осуществления соединения для применения в видах комбинированной терапии, описанных в данном документе, вводят один раз в сутки в течение трех недель. В еще одном варианте осуществления соединения для применения в видах комбинированной терапии, описанных в данном документе, вводят один раз в сутки в течение четырех недель.

[00112] Один или несколько вариантов второго активного ингредиента или средства можно применять вместе с соединением 1 в способах и композициях, предусмотренных в данном документе. Варианты второго активного средства могут представлять собой крупные молекулы (например, белки) или малые молекулы (например, синтетические неорганические, металлоорганические или органические молекулы).

[00113] Примеры вариантов второго активного средства предусматривают без ограничения цитарабин, даунорубин, идарубин, мидостаурин, кладрибин, гемтузумаб, озогамицин, флударабин, митоксантрон, гилтеритиниб, гласдегид и венетоклакс.

[00114] Следует отметить, что в данном документе рассматривается каждая подходящая комбинация соединений, предусмотренных в данном документе, с одним или несколькими из вышеупомянутых соединений и необязательно с одним или несколькими дополнительными фармакологически активными веществами.

6.6 Популяция пациентов

[00115] В определенных вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, субъектом является животное, например млекопитающее или отличный от человека примат. В конкретном варианте осуществления субъектом является человек. Субъект может быть субъектом мужского или женского пола.

[00116] В одном варианте осуществления субъекты в способах, предусмотренных в данном документе, предусматривают пациентов-людей, например, тех, у кого был диагностирован острый миелоидный лейкоз, в том числе рецидивирующий или рефрактерный острый миелоидный лейкоз. В одном варианте осуществления субъекты в способах, предусмотренных в данном документе, предусматривают пациентов-людей с MDS, в том числе пациентов с рецидивирующим или рефрактерным MDS.

[00117] В одном варианте осуществления у субъекта имеется рецидивирующий или рефрактерный AML и R/R HR-MDS, определенные по критериям WHO, и у него не эффективны или ему не подходят все доступные виды терапии, которые могут обеспечить клинический благоприятный эффект. В одном варианте осуществления у субъекта не
5 имеется известной мутации *TP53* или потери гетерозиготности по *TP53* или хромосоме p17, как определено с помощью NGS, полимеразной цепной реакции, флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) или анализа кариотипа, данные которых были получены во время стандартных оценок перед исследованием. В одном варианте осуществления у субъекта имеется рецидивирующий или рефрактерный AML и R/R HR-MDS,
10 определенные по критериям WHO, у него не эффективны или ему не подходят все доступные виды терапии, которые могут обеспечить клинический благоприятный эффект, и у него не имеется известной мутации *TP53* или потери гетерозиготности по *TP53* или хромосоме p17, как определено с помощью NGS, полимеразной цепной реакции, флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) или анализа кариотипа, данные которых
15 были получены во время стандартных оценок перед исследованием.

[00118] В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет 18 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет более 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. В других вариантах осуществления возраст субъекта составляет менее 65 лет.

[00119] В некоторых вариантах осуществления субъекта подвергают лечению на основании показателя общего состояния субъекта в отношении лейкоза по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG). В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется баллом общего состояния по шкале EGOG, составляющим 0-2. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется
25 баллом общего состояния по шкале EGOG, составляющим 0. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется баллом общего состояния по шкале EGOG, составляющим 1. В других вариантах осуществления субъект характеризуется баллом общего состояния по шкале EGOG, составляющим 2.

[00120] В некоторых вариантах осуществления субъекта подвергают лечению исходя из
30 балла общего состояния субъекта в отношении миелодиспластического синдрома (MDS) по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG). В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется баллом общего состояния по шкале EGOG, составляющим 0-2. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется баллом общего состояния по шкале EGOG, составляющим 0. В

некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется баллом общего состояния по шкале EGOG, составляющим 1. В других вариантах осуществления субъект характеризуется баллом общего состояния по шкале EGOG, составляющим 2.

[00121] В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, охватывают лечение субъекта, у которого прошло по меньшей мере 4 недели (с момента первой дозы соединения 1) после инфузии донорских лимфоцитов (DLI) без кондиционирования.

[00122] В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, охватывают лечение субъекта, у которого имеются следующие лабораторные показатели при скрининге:

скорректированное содержание Ca в сыворотке крови или содержание свободного (ионизированного) Ca в сыворотке крови в пределах нормы (WNL);

скорректированное содержание Ca (мг/дл) = общее содержание Ca (мг/дл) – 0,8 (альбумин [г/дл] – 4);

общее количество лейкоцитов (WBC) < 25 x 10⁹/л до введения первой инфузии; для достижения этого содержания допускается предварительный лейкаферез и/или предшествующее или одновременное лечение гидроксимочевинной;

содержание калия и магния в пределах нормы или их можно скорректировать добавками;

содержание аспаратаминотрансферазы/сывороточной глутамино-щавелевоуксусной трансаминазы (AST/SGOT) или аланинаминотрансферазы/сывороточной глутамино-пировиноградной трансаминазы (ALT/SGPT) составляет ≤ 2,5 x верхней границы нормы (ULN);

содержание мочевой кислоты ≤ 7,5 мг/дл (446 мкмоль/л); допускается предшествующее и/или одновременное лечение гипоурикемическими средствами (например, аллопуринолом, расбуриказой);

содержание билирубина в сыворотке крови составляет ≤ 1,5 x ULN;

расчетный клиренс креатинина сыворотки крови составляет ≥ 60 мл/мин при расчете с применением уравнения Кокрофта-Голта;

INR < 1,5 x ULN, и PTT < 1,5 x ULN.

[00123] В других вариантах осуществления способы охватывают лечение субъектов, которые ранее подвергались лечению или в настоящее время подвергаются лечению AML. Например, субъект, возможно, ранее подвергался лечению или в настоящее время подвергается лечению с помощью стандартного режима лечения AML. Субъект мог

подвергаться лечению с режимом лечения АМЛ, назначенным практикующим специалистом в данной области техники. В определенных вариантах осуществления субъект ранее подвергался лечению с помощью по меньшей мере одного режима индукционной/повторной индукционной или консолидирующей терапии АМЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергался аутологичной трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток в качестве части режима консолидирующей терапии.

[00124] В определенных вариантах осуществления у субъекта отсутствуют клинические симптомы, указывающие на активный лейкоз с поражением центральной нервной системы (ЦНС) или известный лейкоз с поражением ЦНС.

[00125] В определенных вариантах осуществления у субъекта не имеется непосредственно угрожающих жизни тяжелых осложнений АМЛ, таких как диссеминированная/неконтролируемая инфекция, неконтролируемое кровотечение и/или неконтролируемое диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

[00126] В определенных вариантах осуществления у субъекта не имеется нарушений сердечной функции или клинически значимых заболеваний сердца.

[00127] В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался предшествующей трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток за 3 месяца или за менее чем 3 месяца до лечения соединением 1 в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе.

[00128] В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался предшествующей аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) со стандартной или сниженной интенсивностью кондиционирования за менее чем 6 месяцев до начала лечения соединением 1 в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе.

[00129] В некоторых вариантах осуществления субъект не получает системную иммуносупрессивную терапию после HSCT или у него не имеется клинически значимой реакции “трансплантат против хозяина” (GVHD).

[00130] В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался вариантам предшествующего системного противоракового лечения или исследовательским методам лечения за менее чем пять периодов полураспада соединения 1 или за 4 недели до начала лечения им, в зависимости от того, что короче. В некоторых вариантах осуществления субъект прошел лечение гидроксимочевинной.

[00131] В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался серьезному хирургическому вмешательству за менее чем две недели до начала лечения соединением 1.

5 [00132] В некоторых вариантах осуществления у субъекта не имеется известной HIV-инфекции. В некоторых вариантах осуществления у субъекта не имеется известной хронической активной инфекции, представляющей собой гепатит В или С (HBV/HCV).

[00133] В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергается лечению посредством хронического терапевтического введения доз антикоагулянтов (например, варфарина, низкомолекулярного гепарина, ингибиторов фактора Ха). В некоторых
10 вариантах осуществления у субъекта в анамнезе не имеется сопутствующих вторичных видов рака, требующих активного постоянного системного лечения.

[00134] В определенных вариантах осуществления у субъекта не имеется нарушений или состояний, нарушающих нормальный гомеостаз кальция или препятствующих поступлению кальция с добавками.

15 [00135] Поскольку субъекты с раком характеризуются гетерогенными клиническими проявлениями и различными клиническими исходами, лечение, назначаемое пациенту, может варьировать в зависимости от его/ее прогноза. Квалифицированный клиницист сможет легко определить без излишнего экспериментирования специфические вторичные средства, типы хирургического вмешательства и типы стандартной терапии без
20 применения лекарственных средств, которые можно эффективно использовать для лечения отдельного субъекта с раком.

6.7 Оценка активности

[00136] Стандартные физиологические, фармакологические и биохимические процедуры доступны для тестирования соединений с целью идентификации тех из них,
25 которые характеризуются требуемой антипролиферативной активностью.

[00137] Такие анализы предусматривают, например, биохимические анализы, такие как анализы связывания, анализы с включением радиоактивной метки, а также различные клеточные анализы.

[00138] Варианты осуществления, предусмотренные в данном документе, можно
30 понять в более полной мере со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры предназначены для иллюстрации фармацевтических композиций и лекарственных форм, предусмотренных в данном документе, но никоим образом не ограничивают их.

7. ПРИМЕРЫ

[00139] Следующие примеры представлены в качестве иллюстрации, а не для ограничения. Следующие сокращения используются в описаниях и примерах.

Сокращение	Объяснение
AE	Нежелательное явление
ALT	Аланинаминотрансфераза (SGPT)
AML	Острый миелоидный лейкоз
AST	Аспартатаминотрансфераза (SGOT)
AUC	Площадь под кривой
AUC ₀₋₂₄	Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени на отрезке от момента времени 0 до 24 часов после введения дозы
AUC _{LST}	AUC на отрезке от момента введения дозы до последней поддающейся измерению положительной концентрации
BAX	BCL-2-ассоциированный белок X
BIW	Два раза в неделю
BLRM	Модель байесовской логистической регрессии
BM	Костный мозг
CBC	Полный анализ крови
CEBP α	Белок α , связывающий энхансер ССААТ
cCRR	Комбинированная частота полного ответа
CK1 α	Казеинкиназа 1 α
CL	Клиренс
CL/F	Видимый общий клиренс лекарственного средства из плазмы крови после перорального введения
CD	Кластер дифференциации

Сокращение	Объяснение
C _{max}	Максимальная концентрация лекарственного средства в плазме крови
ЦНС	Центральная нервная система
CR	Полная ремиссия
CRi	CR с неполным гематологическим восстановлением
CRiR	Частота CRi
CRBN	Цереблон
CRh	CR с частичным гематологическим восстановлением
CRR	Частота полной ремиссии
CRR MRD-	CRR без минимального остаточного заболевания
del(5q)	Делеция хромосомы 5q
DL	Уровень дозы
DLT	Дозолимитирующая токсичность
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
DOR	Продолжительность ответа
ECG	Электрокардиограмма
ECHO	Эхокардиограмма
ECOG PS	Показатель общего состояния согласно шкале Восточной объединенной онкологической группы
EEA	Европейская экономическая зона
EFS	Бессобытийная выживаемость
EOT	Окончание лечения
EWOC	Повышение дозы с контролем передозировки
FLT3	FMS-подобная тирозинкиназа 3
G-CSF	Гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор

Сокращение	Объяснение
GLP	Надлежащая лабораторная практика
GM-CSF	Гранулоцитарно-макрофагальный стимулирующий фактор
GVHD	Реакция "трансплантат против хозяина"
HCV	Вирус гепатита С
HI	Улучшение гематологических показателей
HIR	Частота улучшения гематологических показателей
HIV	Вирус иммунодефицита человека
HNSTD	Наиболее высокая неопасная токсическая доза
HR-MDS	Миелодиспластический синдром повышенного риска
HSCT	Трансплантат гемопоэтических стволовых клеток
IC50	Концентрации полумаксимального ингибирования
IPSS-R	Обновленная международная шкала оценки прогноза
IV	Внутривенный
IWG	Международная рабочая группа
LVEF	Фракция выброса левого желудочка
MDM2	Гомолог "murine double minute 2"
MDS	Миелодиспластический синдром
MIC-1	Ингибирующий макрофаги цитокин 1
MLFS	Состояние без лейкоза по морфологическим показателям
MLFSR	Частота MLFS
mOS	Медиана общей выживаемости
MRD	Минимальное остаточное заболевание
MTD	Максимальная переносимая доза
NOAEL	Доза, не вызывающая наблюдаемых нежелательных эффектов

Сокращение	Объяснение
NPM1	Нуклеофосмин 1
ORR	Общая частота ответа
OS	Общая выживаемость
p21	Ингибитор 1 циклинзависимой киназы
p53	Опухолевый белок p53
PB	Периферическая кровь
PD	Фармакодинамика
PFS	Выживаемость без прогрессирования
pH3s10	Фосфогистон H3 S10
PK	Фармакокинетика
PPP	План предупреждения беременности
PR	Частичная ремиссия
PRR	Частота PR
PT	Протромбиновое время
PTT	Частичное тромбопластиновое время
PUMA	Активируемый p53 модулятор апоптоза
QD	Один раз в сутки
RBC	Эритроцит
RECIST	Критерии оценки ответа при солидных опухолях
RFS	Безрецидивная выживаемость
РНК	Рибонуклеиновая кислота
RP2D	Рекомендуемая доза фазы 2
R/R	Рецидивирующий или рефрактерный
RT-PCR	Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени

Сокращение	Объяснение
SAE	Серьезное нежелательное явление
SARS-CoV-2	Коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома
SD	Стабильное заболевание
SDR	Частота SD
SGOT	Сывороточная глутамино-щавелевоуксусная трансаминаза
SGPT	Сывороточная глутаминовая пировиноградная трансаминаза
STD	Опасная токсичная доза
SUSAR	Подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция
t _{1/2}	Период полувыведения
TEAE	Нежелательные явления, возникающие во время лечения
TLS	Синдром лизиса опухоли
T _{max}	Время достижения пиковой (максимальной) концентрации в плазме крови
TSH	Тиреотропный гормон
TP53	Опухолевой белок 53
ULN	Верхняя граница нормы
WBC	Количество лейкоцитов
WT	Дикий тип

Пример 1 Фармакология in vitro

[00140] Соединение 1 характеризовалось выраженной и присутствующей в широком спектре клеток автономной активностью против линий клеток AML с *TP53* WT, относящихся к различным подтипам согласно франко-американско-британской системе классификации, несущим различные мутации онкодрайверов, в то время как линии клеток AML с потерей или мутацией *TP53* были нечувствительными к обработке соединением 1. Из 13 протестированных линий клеток AML с *TP53* WT 8 были чувствительными к

соединению 1 со значениями концентраций полумаксимального ингибирования (IC₅₀), находящимися в диапазоне от 15 до 500 нМ. Остальные 5 линий клеток либо характеризовались средним уровнем чувствительности, либо являлись полностью устойчивыми к соединению 1; отсутствие ответа на обработку соединением 1 было ассоциировано с нарушенным накоплением белка p53 и/или его транскрипционных мишеней BAX и PUMA.

[00141] Цитотоксический эффект соединения 1 был также продемонстрирован на лейкозных клетках пациентов с AML с *TP53* WT при использовании теста PharmaFlow в Vivia, анализа, позволяющего прогнозировать клинический ответ на стандартную химиотерапию при AML (Martinez-Cuadron *et al.* A precision medicine test predicts clinical response after idarubicin and cytarabine induction therapy in AML patients, *Leuk Res* 2019;76, 1-10).

[00142] В 5 из 9 образцов BM пациентов с AML лейкозные клетки были чувствительными к обработке соединением 1, при этом значения IC₅₀ находились в диапазоне от 22 нМ до 412 нМ. Нормальные Т-лимфоциты в образцах BM от всех пациентов, кроме 1, были заметно более устойчивы к соединению 1. В отличие от этого, RG7388 (идасанутлин), ингибитор гомолога "murine double minute 2" (MDM2), который тестировали в клиническом испытании фазы 3 для лечения R/R AML, характеризовался панцитотоксичностью в отношении лейкозных клеток и Т-лимфоцитов от пациентов с AML того же типа, что указывает на то, что соединение 1 может характеризоваться лучшим терапевтическим индексом, чем RG7388.

Пример 2 Фармакология ex vivo

[00143] Активность соединения 1 ex vivo оценивали в нормальных и лейкозных предшественниках из образцов BM от 25 пациентов с AML с использованием анализов колониеобразования. Образование колоний гранулоцитарно-макрофагальными колониеобразующими единицами (CFU-GM), ингибировалось соединением 1 в большинстве образцов AML с *TP53* WT (14 из 18; 77,8%) по сравнению с контролем в виде среды-носителя. Эти результаты предполагают селективную эффективность соединения 1 в снижении количества лейкозных клеток-предшественников по сравнению с нормальными гемопоэтическими клетками-предшественниками. Кроме того, когда эти клетки BM культивировали в течение 5 дней в жидкой культуре, общее количество бластов резко снижалось вследствие остановки клеточного цикла и повышения уровня апоптоза в ответ на соединение 1 во всех тестируемых образцах AML с *TP53* WT по

сравнению с контролем в виде среды-носителя. Все образцы характеризовались IC50, значения которых находились в наномолярном диапазоне. Эффект соединения 1 в отношении расщепления СК1 α , накопления и активации p53 является зависимым от концентрации и времени. В линии клеток AML MV4-11 обработка с помощью 0,3 мкМ соединения 1 в течение 12 часов с последующим отмыванием соединения 1 приводила к быстрому восстановлению белка СК1 α и дестабилизации белка p53; однако последующие явления в отношении p53, в том числе индуцирование p21, фосфор-Ser139-гистона H2A.X и расщепление каспазой 3, сохранялись в течение по меньшей мере 10 часов, что позволяет предположить, что прерывистое введение соединения 1 может быть достаточным для достижения максимальной активности в отношении AML.

[00144] CD34⁺ клетки, выделенные из образцов BM от 3 доноров AML с TP53 WT и 3 здоровых доноров, обрабатывали возрастающими концентрациями соединения 1 в жидкой культуре в течение промежутков времени, находящихся в диапазоне от 4 часов до 5 дней. Дифференцированный эффект в отношении индуцирования апоптоза наблюдали в случае первичных бластов при AML и лейкозных стволовых клеток по сравнению с нормальными гемопоэтическими клетками-предшественниками и стволовыми клетками. Остановку цикла наблюдали преимущественно в нормальных клетках, тогда как апоптозный исход обнаруживали в лейкозных клетках. В бластах при остром миелоидном лейкозе расщепление СК1 α сохранялось в культуре до 5 дней, что оценивали с помощью анализа сортировки клеток с активацией флуоресценции (FACS). Поразительно, но стабилизация p53 поддерживалась дольше в лейкозных клетках (до 48 часов) по сравнению с нормальными клетками BM (в течение 24 часов). Эти результаты позволяют предположить, что в первичных образцах с AML может потребоваться 48 часов стабилизации p53 для того, чтобы индуцировать апоптоз в лейкозных клетках.

[00145] Таким образом, соединение 1 ингибировало колониобразующую способность лейкозных предшественников в большинстве проанализированных образцов BM с TP53 WT, полученных от пациентов с AML; индуцировало апоптоз и остановку клеточного цикла в жидкой культуре, при этом значения IC50 находились в наномолярном диапазоне, и эти эффекты были опосредованы расщеплением СК1 α и стабилизацией p53. Для сравнения, соединение 1 характеризовалось меньшим эффектом в отношении нормальных гемопоэтических предшественников от здоровых доноров, что позволяет предположить, что соединение 1 может представлять собой эффективное и селективное средство терапии для лечения AML.

Пример 3 Фармакология in vivo

- [00146] Активность расщепления СК1 α и последующую противоопухолевую активность соединения 1 in vivo тестировали на двух моделях ксенотрансплантатов, полученных из линии клеток AML с TP53 WT. Глубина и продолжительность расщепления СК1 α были дозозависимыми. Соединение 1 обеспечивало значимое снижение опухолевой нагрузки и продление выживаемости мышей с диссеминированным AML MV-4-11 в зависимости от дозы, схемы и продолжительности воздействия. Животные, которым вводили дозу в течение более длительного периода времени, демонстрировали лучшее снижение опухолевой нагрузки и более длительную выживаемость.
- [00147] На основании исследований фармакокинетики (PK)/фармакодинамики (PD) и эффективности однократной дозы на модели ксенотрансплантата MV-4-11 AML сохранялось почти 90% расщепление СК1 α через 2 часа после введения дозы и 50% подавление в течение 16 часов в день, если концентрация соединения 1 в опухоли составляла >0,1 мкМ. Поддержание содержания соединения 1 в опухоли на уровне > 0,1 мкМ и такая степень расщепления СК1 α при ежедневном введении дозы 3 мг/кг приводили к снижению опухолевой нагрузки на 73-99% со значимым благоприятным эффектом в отношении выживаемости.
- [00148] Дополнительные исследования с различными дозами и прерывистыми (3 дня введения, 2 дня перерыва; 3 дня введения, 4 дня перерыва; 5 дней введения, 2 дня перерыва) схемами введения дозы на модели ксенотрансплантата MV-4-11-luc с диссеминированным AML также демонстрировали зависимое от схемы снижение опухолевой нагрузки и продление выживаемости. Эти исследования позволяют предположить, что схема введения дозы "3 дня введения/4 дня перерыва" была так же эффективна, как и схема введения дозы "3 дня введения/2 дня перерыва" и обеспечивала более эффективный контроль лейкоза при ежедневном введении по сравнению с прерывистым введением дозы. В последующем исследовании ксенотрансплантаты MV-4-11-luc с диссеминированным AML обрабатывали 2 циклами с фиксированными дозами и различной продолжительностью введения дозы (5/28 дней, 7/28 дней и 14/28 дней). Животные, которым вводили дозу в течение более длительного периода времени, демонстрировали лучшее снижение опухолевой нагрузки при более длительной выживаемости. В анализе выживаемости Каплана-Мейера после прекращения введения дозы медиана выживаемости животных, получавших среду-носитель, составляла 45,5 дня. Животные, обработанные соединением 1 в ходе 2 циклов по 5/28 дней при дозе 50 мг/кг, и

выживали значимо (логарифмический тест) дольше, чем в случае контроля в виде среды-носителя, при этом медиана выживаемости составляла 68,5 дня ($p < 0,0001$). Медиана выживаемости животных, обработанных соединением 1 в ходе 2 циклов по 7/28 дней при дозах 10, 30 и 50 мг/кг, составляла 67,5 ($p < 0,0001$), 70 ($p < 0,0001$) и 70 ($p < 0,0001$) дней соответственно. Для животных, обработанных в ходе 2 циклов по 14/28 дней при дозах 3, 10 и 30 мг/кг, она составляла 69,5 ($p < 0,0001$), 94,5 ($p < 0,0001$) и 152 ($p < 0,0001$) дня соответственно. В случае дозы 30 мг/кг при цикле 14/28 дней 4 из 10 животных оставались без наличия опухоли к моменту окончания исследования в день 154.

[00149] В целом, обработка соединением 1 приводила к значимому расщеплению СК1 α и активированию маркеров нисходящих путей, таких как p53 и p21, а также индуцированию апоптоза, о чем свидетельствует индуцирование образования расщепленной каспазы-3 в опухолях, представляющих собой ксенотрансплантат АМЛ. Значимое расщепление СК1 α и активация нисходящих путей в опухолях, обработанных соединением 1, позволяет предположить, что наблюдаемая противоопухолевая активность соединения 16 была опосредована расщеплением СК1 α и активацией p53 и p21.

Пример 4 Фармакология для оценки безопасности

[00150] Оценки сердечно-сосудистой системы (электрокардиограммы [ECG] и значения частоты сердечных сокращений) проводили на находящихся в сознании яванских макаках в рамках исследования токсичности при введении повторных доз, соответствующего требованиям надлежащей лабораторной практики (GLP). В этом исследовании соединение 1 вводили перорально через зонд яванским макакам (5/пол/группа) в группах 1-5 при дозах 0 (0,5% (вес/об.) метилцеллюлозы, 0,25% (об./об.) Tween 80 в 50 мМ цитратном буфере, pH 3), 0,03, 0,1, 0,1 и 0,3 мг/кг соответственно, с перерывами, с использованием 2 разных режимов введения доз. Животным групп 2 и 3 вводили дозы в течение 7 последовательных дней в каждом 4-недельном цикле в течение 2 циклов (режим 1: в дни 1-7 и 29-35), тогда как животным групп 4 и 5 вводили дозы два раза в неделю в течение 4 недель (режим 2: в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 и 25). Для введения среды-носителя контрольным животным использовали комбинацию обоих режимов введения доз (дни 1-7, 8, 11, 15, 18, 22, 25 и 29-35). Запись ECG в 9 отведениях выполняли у всех животных во время предварительного тестирования и у всех животных в группах 4 и 5 в день 22 (1 час после введения дозы \pm 15 минут), а также у всех животных в группах 1, 2 и 3 в течение недели 5 (1 час после введения дозы \pm 15 минут) с использованием стандартных отведений от конечностей I, II и III; усиленных отведений aVR, aVL и aVF, а также

грудных отведений MV_1 , MV_2 и MV_3 . Все ECG выполняли пока неанестезированное животное сидело в вертикальном положении в смирительном кресле. Выполняли качественные (визуальный осмотр) и количественные оценки, в том числе оценку частоты сердечных сокращений и интервалов PR, QRS, RR, QT и QTc. QTc рассчитывали по формуле Базетта. Эффекты, связанные с соединением 1, в отношении частоты сердечных сокращений, PR, QRS, QT и интервалов QTc, отсутствовали. Средние максимальные наблюдаемые концентрации в плазме крови по объединенным данным по самкам и самцам составляли 31,9 нг/мл при дозе 0,1 мг/кг/сутки при использовании режима 1 в день 34 и 62,6 нг/мл при дозе 0,3 мг/кг/сутки при использовании режима 2 в день 15. Эти значения приблизительно в 80 и 157 раз соответственно превышают ожидаемую максимальную концентрацию лекарственного средства в плазме крови (C_{max}), составляющую 0,4 нг/мл при предложенной начальной дозе соединения 1 для человека, составляющей 0,1 мг/сутки.

[00151] Также исследовали эффект соединения 1 в отношении клонированного калиевого канала hERG, экспрессируемого в линии клеток HEK-293. Соединение 1 не осаждалось при концентрациях до 30 мкМ. В электрофизиологическом анализе локальной фиксации потенциала IonWorks™ Barracuda соединение 1 характеризовалось значением IC50, составляющим > 30 мкМ. Процент ингибирования при 30 мкМ составлял 19%.

Пример 5 Фармакокинетика в доклинических исследованиях

[00152] У крыс и обезьян системный клиренс соединения 1 был низким, а объем распределения был высоким. Конечный период полувыведения соединения 1 был средним у крыс (от 1,5 до 1,7 часа) и обезьян (от 2,3 до 4,4 часа). Заметных различий по PK у разных полов не наблюдалось ни у одного из видов. Соединение 1 характеризовалось высокой биодоступностью при пероральном введении ($\geq 50\%$) у крыс и обезьян. При многократном введении крысам и обезьянам накопление не наблюдалось.

[00153] Связывание соединения 1 с белками плазмы крови было высоким или умеренно высоким у людей и видов в доклинических исследованиях и составляло от 89,7% до 99,3%. Заметная разница в свободной фракции у человека, крысы и обезьяны отсутствовала. В тестируемых диапазонах концентраций (диапазон от 25- до 50-кратных концентраций) у каждого вида наблюдалось < 2-кратное изменение свободной фракции. Распределение соединения 1 в клетках крови отсутствовало или было ограниченным.

[00154] Соединение 1 подвергалось неферментативному гидролизу, окислению, N-дезалкилированию, глюкуронированию и сочетанию этих путей в гепатоцитах человека и

видов животных. Хотя существовали количественные различия в образовании метаболитов соединения 1 у разных видов, качественно все метаболиты, образующиеся в гепатоцитах человека, также наблюдались в гепатоцитах и плазме крови крыс и/или обезьян, двух видов, используемых для доклинического тестирования безопасности.

5 После многократных пероральных введений соединения 1 крысам и обезьянам соединение 1 было преобладающим компонентом в плазме крови обоих видов. Метаболиты, наблюдаемые в плазме крови, были аналогичны метаболитам, наблюдаемым в гепатоцитах. Ферментативный метаболизм соединения 1 в первую очередь опосредован CYP3A4/5.

10 **[00155]** В микросомах печени человека соединение 1 является слабым ингибитором CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4/5 со значениями $IC_{50} > 30$ мкМ, в то время как в отношении CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1 наблюдался малый (менее 25%) ингибирующий эффект или он отсутствовал. Соединение 1 не обеспечивает зависящего от времени ингибирования CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9,
15 CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1 после 30-минутной предварительной инкубации с NADPH и является слабым зависимым от времени ингибитором CYP3A4/5 (< 20% при 30 мкМ). В культуре гепатоцитов человека обработка соединением 1 при дозе до 50 мкМ в течение трех последовательных дней не приводила к дозозависимому повышению экспрессии mRNA CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Эти данные позволяют предположить, что
20 клинически значимое лекарственное взаимодействие посредством ингибирования или индуцирования CYP маловероятно при совместном введении соединения 1 с субстратами CYP.

[00156] На основе аллометрического масштабирования клиренса и объема
25 распределения у видов в доклинических исследованиях прогнозируется, что клиренс у человека будет низким, составляя 111 мл/час/кг (примерно 9% печеночного кровотока), и прогнозируется, что объем распределения будет высоким, составляя 1,42 л/кг (примерно в 2,5 раза выше общего объема воды в организме). С использованием полученных PK параметров на основе аллометрического масштабирования и предполагая, что
30 биодоступность при пероральном введении у человека составляет 50%, прогнозируемые значения C_{max} и площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени на отрезке от 0 до 24 часов после введения дозы (AUC_{0-24}) составляют 0,4 нг/мл и 5,3 нг·ч/мл при предполагаемой начальной дозе для человека, составляющей 0,1 мг один раз в сутки (QD). Эта прогнозируемая однократная доза в примерно 10 раз ниже, чем при

HNSTD (наиболее высокая неопасная токсическая доза, 0,03 мг/кг/сутки) у яванских макаков.

Пример 6 Доклиническая токсикология

Тест на обратные мутации у бактерий у *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli*

5 [00157] Соединение 1 тестировали на штаммах *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100) и штамме WP2 *uvrA Escherichia coli* в диапазоне концентраций до 5000 мкг/чашка (стандартная предельная концентрация для этого анализа), в присутствии и в отсутствие добавленной фракции печени крысы (смесь S9), с использованием версии теста на обратные мутации у бактерий с внесением в чашку. В качестве растворителя
10 использовали диметилсульфоксид (DMSO).

[00158] Среднее количество ревертантных колоний для отрицательных контролей находилось в пределах диапазона лабораторных ретроспективных контрольных данных. Бактерии также инкубировали со стандартными положительными контролями, и ответ различных бактериальных штаммов на эти средства подтверждала чувствительность тест-
15 системы и активность смеси S9. Таким образом, результаты как отрицательного, так и положительного контролей подтверждали достоверность результатов анализа.

[00159] Неполные или отсутствующие фоновые газоны неревертантных бактерий или значимое снижение количества ревертантных колоний не получали после воздействия соединения 1 ни для каких штаммов, что указывает на то, что соединение 1 было
20 нетоксичным для бактерий при наиболее высоких тестируемых концентрациях. Преципитация наблюдалась во всех тестерных штаммах в отсутствие S9 при концентрации соединения 1 5000 мкг/чашка. Никакого значимого повышения числа ревертантных колоний не получали ни с одним из тестерных штаммов после воздействия соединения 1 при любой концентрации, как в присутствии, так и в отсутствие смеси S9.
25 Таким образом, соединение 1 было признано отрицательным в отношении индуцирования мутагенности в этом анализе *in vitro*.

[00160] Соединение 1 не характеризовалось какими-либо признаками генотоксической активности в этом анализе мутагенности *in vitro*.

Микроядерный анализ с использованием лимфоцитов периферической крови 30 человека

[00161] Соединение 1 тестировали в микроядерном тесте с использованием клеток млекопитающих *in vitro* на лимфоцитах периферической крови человека (PB) в

присутствии и в отсутствие системы метаболической активации, Aroclor-индуцированной фракции печени крысы (S9), в течение 4 часов, и в отсутствие S9 в течение 24 часа.

Наиболее высокая тестируемая концентрация составляла 481 мкг/мл. В качестве растворителя использовали диметилсульфоксид (DMSO). Для обоих 4-часовых режимов обработки наиболее высокая концентрация тестируемого объекта, выбранная для оценки в отношении образования микроядер, была наиболее высокой тестируемой концентрацией, поскольку наблюдаемая цитотоксичность (примерно 55% цитотоксичности, на основе результатов определения индекса пролиферации при блоке цитокинеза (CBPI)) не была ограничивающей. Для 24-часового режима обработки наиболее высокая концентрация тестируемого объекта, выбранная для оценки в отношении образования микроядер, была такой, которая вызывала примерно 55% цитотоксичность, согласно результатам определения CBPI (120 мкг/мл). Кроме того, для оценки в отношении образования микроядер в каждом режиме выбирали 2 более низкие концентрации с соответствующей концентрацией и интервалом цитотоксичности. Результаты отрицательного контроля находились в пределах лабораторных ретроспективных данных отрицательного контроля. Положительные контроли кластогенности (митомицин С (ММС), моногидрат циклофосамида (СР)) и анеугенности (нокодазол (НОС)) приводили к статистически значимому повышению частоты возникновения двуядерных клеток с микроядром по сравнению с таковой в случае параллельных отрицательных контролей. Значения положительного контроля также были выше 95% верхней границы ретроспективных данных отрицательного контроля, что подтверждает чувствительность тест-системы и эффективность смеси S9. Таким образом, анализ был признан достоверным.

[00162] Соединение 1 не вызывало каких-либо статистически значимых повышений доли двуядерных клеток с микроядром (МВС) в любой экспериментальной точке до максимальной рекомендуемой концентрации 1 мМ (4-часовые режимы) или предела цитотоксичности (примерно 55%, 24-часовой режим), и ни в одной из групп обработки, оцениваемых в отношении микроядер, полученная частота возникновения МВС не превышала верхней 95% наблюдаемой границы для диапазона лабораторных ретроспективных данных отрицательного контроля.

[00163] Соединение 1 не характеризовалось никакими признаками генотоксической активности в этом тесте *in vitro* на индуцирование возникновения микроядер в лимфоцитах периферической крови человека в этом анализе.

Исследование токсичности при введении дозы у крыс

[00164] Изучали профиль токсичности и токсикокинетики соединения 1 при его введении через желудочный зонд крысам с перерывами в течение 1 или 2 циклов обработки. Два различных режима введения доз соединения 1 сравнивали для определения различий в профиле токсичности. Кроме того, контрольным животным вводили среду-носитель с использованием комбинации обоих режимов введения доз. Восстановление от эффектов, связанных с тестируемым препаратом, оценивали в течение 4-недельного периода восстановления.

[00165] Животным в режиме 1 вводили дозы в течение 7 последовательных дней в каждом 4-недельном цикле в течение 2 циклов (0,3 или 3 мг/кг в дни 1-7 и 29-35), тогда как животные в режиме 2 получали дозы два раза в неделю в течение 4 недель (0,5 или 5 мг/кг в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 и 25). Аутопсию при окончании введения дозы проводили на следующий день после введения последней дозы. Для оценки обратимости проявлений включали 4-недельный период восстановления. Введение соединения 1 было ассоциировано с неблагоприятными микроскопическими изменениями в ВМ (снижение насыщенности клетками) с коррелирующими гематологическими изменениями (снижение массы эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) при дозах 3 мг/кг (схема 1) и 5 мг/кг (схема 2), и микроскопическими проявлениями в мужских репродуктивных путях (тубулярная дегенерация и истощение сперматоцитов в семенниках, клеточный дебрис и уменьшение количества сперматозоидов в придатках яичек), и атрофией предстательной и молочной желез (у самцов) во всех группах, обработанных соединением 1. Таким образом, дозу, не вызывающую наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), не идентифицировали для самцов (оба режима). Для режима 1 NOAEL (самки) и опасная токсическая доза (STD) для 10% животных (STD 10) считались равными 0,3 мг/кг, что соответствует C_{\max} 225 нг/мл и AUC на отрезке от момента введения дозы до последней поддающейся измерению положительной концентрации (AUC_{LST}) 761 нг•ч/мл (объединенные данные по самкам и самцам). Для режима 2 NOAEL (самки) и STD 10 считались равными 0,5 мг/кг, что соответствует C_{\max} 263 нг/мл и AUC_{LST} 1200 нг•ч/мл (объединенные данные по самкам и самцам).

Исследование токсичности при введении дозы у обезьян

[00166] В исследовании токсичности при введении повторных доз у обезьян соединение 1 вводили перорально через зонд с перерывами с использованием 2 различных режимов введения доз. Животным в режиме 1 вводили дозы в течение 7 последовательных дней в

каждом 4-недельном цикле в течение 2 циклов (0,03 или 0,1 мг/кг в дни 1-7 и 29-35), тогда как животные в режиме 2 получали дозы два раза в неделю в течение 4 недель (0,1 или 0,3 мг/кг в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 и 25).

[00167] Аутопсию при окончании введения дозы проводили на следующий день после введения последней дозы. Для оценки обратимости проявлений включали 4-недельный период восстановления. Введение соединения 1 было ассоциировано со смертельным исходом при дозе 0,1 мг/кг при использовании режима 1 во время фазы восстановления. Трое животных (2 самца и 1 самка) подвергали эвтаназии по соображениям благополучия, а одна самка была найдена мертвой вследствие снижения (от выраженного до тяжелого) насыщенности клетками ВМ, что привело к тяжелой лейкопении и, вероятно, бактериемии, а также к тяжелой тромбоцитопении с диссеминированными петехиальными кровоизлияниями. Аналогичные неблагоприятные гематологические изменения и снижение насыщенности клетками ВМ наблюдались у животных, обработанных при дозах 0,1 мг/кг и 0,3 мг/кг с использованием режима 2. Никаких неблагоприятных проявлений не наблюдалось у животных, обработанных при дозе 0,03 мг/кг с использованием режима 1. Таким образом, NOAEL и наиболее высокая доза, не являющаяся STD (HNSTD), считались равными 0,03 мг/кг для режима 1, что соответствует C_{max} 9,95 нг/мл и AUC_{LST} 51,4 нг•ч/мл (объединенные данные по самкам и самцам). Для режима 2 NOAEL не была идентифицирована, а HNSTD считалась равной 0,1 мг/кг, что соответствует C_{max} 21,5 нг/мл и AUC_{LST} 173 нг•ч/мл (объединенные данные по самкам и самцам).

Пример 7 Открытое исследование фазы 1 по подбору дозы соединения 1 у субъектов с рецидивирующим или рефрактерным острым миелоидным лейкозом или рецидивирующими или рефрактерными миелодиспластическими синдромами высокого риска

[00168] Показание: лечение рецидивирующего или рефрактерного острого миелоидного лейкоза (R/R AML);
лечение рецидивирующих или рефрактерных миелодиспластических синдромов высокого риска (R/R HR-MDS).

[00169] Цели

30 **Первичные цели:**

[00170] определить безопасность и переносимость соединения 1;

[00171] определить максимальную переносимую дозу (MTD) и/или рекомендуемую дозу фазы 2 (RP2D) и схему(схемы) применения для соединения 1.

Вторичные цели:

[00172] оценить предварительную эффективность соединения 1 при R/R AML и R/R HR-MDS;

5 [00173] охарактеризовать фармакокинетику (ПК) соединения 1 и соединения 2 в плазме крови.

Дизайн исследования

[00174] Это открытое клиническое исследование фазы 1 с повышением дозы и расширением когорты, получающей определенную дозу, впервые проведенное с участием человека, для соединения 1 у субъектов с R/R AML или у субъектов с R/R HR MDS. В
10 обеих популяциях субъектов не должны иметься известные мутации TP53 или потеря гетерозиготности, что определяется на местном уровне в качестве оценок стандарта лечения перед исследованием. Часть исследования с повышением дозы (часть А) будет предусматривать включение субъектов с R/R AML и R/R HR-MDS, и оценку безопасности и переносимости возрастающих доз соединения 1, вводимых перорально, и определение
15 максимальной переносимой дозы (MTD) и/или предварительно рекомендованной дозы фазы 2 (RP2D) и схемы(схем) введения. На протяжении всего исследования окончательные решения о повышении/снижении дозы будут приниматься комитетом по рассмотрению вопросов безопасности (SRC).

[00175] В части с расширением когорты (часть В) подтвердят переносимость
20 выбранных доз и схем лечения и оценят, находится ли эффективность в диапазоне, оправдывающем дальнейшую разработку. В части В субъекты будут включены в две отдельные когорты для R/R AML и R/R HR-MDS.

[00176] Примерно 40 субъектов могут быть включены в часть А (повышение дозы) со
25 схемами введения один раз в сутки (QD) и два раза в неделю (BIW). Во время части В (расширение когорты, получающей определенную дозу) в каждую когорту можно включать от примерно 20 до 40 субъектов, которые характеризуются ответом, подлежащим оценке, при этом запланировано 2 когорты в общей сложности примерно на 80 субъектов.

Часть А - повышение дозы

30 [00177] Для сокращения количества субъектов, воздействие на которых осуществляют субтерапевтическими дозам, сначала будет использоваться подход на основе ускоренного подбора дозы для повышения от начальной дозы 0,1 мг с включением ≥ 1 субъектов на

уровень дозы (DL). Следующие наблюдения во время повышения дозы в соответствии с подходом на основе ускоренного подбора дозы потребуют повышения количества субъектов от минимум 1 до минимум 3 на когорту:

- 5 • негематологические АЕ степени 2 или выше у одного субъекта, за исключением случаев, когда можно четко определить, что явление имеет место вследствие других указанных причин;
- тромбоцитопения степени 4, которая представляет собой снижение количества тромбоцитов на $> 50\%$ по сравнению с днем 1 цикла 1 у субъекта, который не является зависимым от переливаний на исходном уровне;
- 10 • нейтропения степени 4 со снижением на $> 50\%$ от исходного уровня, не объясняемая прогрессированием заболевания или сопутствующим применением гидроксимочевины (эти критерии исключают субъектов, у которых нейтропения степени 4 наблюдается на исходном уровне);
- 15 • выраженный фармакологический эффект, о чем свидетельствует клиренс бластов периферической крови или нейтрофилов (у субъектов без бластов в крови) в течение периода введения дозы.

[00178] После расширения когорты от минимум 1 до по меньшей мере 3 субъектов на когорту, определение DLT завершит фазу ускоренного подбора дозы и инициирует использование модели байесовской логистической регрессии (BLRM) с повышением дозы с контролем передозировки (EWOC) (Babb *et al.* Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control *Stat Med.* 1998;17(10):1103-20; Neuenschwander *et al.* Critical aspects of the Bayesian approach to phase I cancer trials *Stat Med.* 2008;27(13):2420-39) для всех последующих стадий повышения дозы (DLT в ходе использования когорт с одним пациентом приведет к тому же решению перехода к когортам из нескольких пациентов и инициированию использования BLRM), при этом будет включена доступная ранее полученная информация по безопасности, параметры модели будут обновляться после того, как каждая новая когорта субъектов завершает цикл 1, и будут предоставлены рекомендации по повышению дозы соединения 1 и оценке MTD/RP2D. Все пациенты, включенные в когорту, получающую дозы активного вещества, будут находиться под наблюдением на протяжении всего периода определения DLT, и апостериорная вероятность того, что частота DLT превысит 25%, будет оценена до того, как рекомендации по выбору дозы на основе BLRM для последующих когорт будут предоставлены SRC для выбора следующего прироста дозировки.

[00179] Определение дозы и схемы введения начнут с оценки введения QD в течение 7 дней с последующим 21-дневным периодом восстановления (т. е. дни 1-7 в 28-дневном цикле). Предварительные стадии повышения дозы для схемы с введением QD в течение 1-7 дней показаны на фигуре 1 и включают приросты дозы на не более чем 100%. SRC может принять решение об изменении уровней дозы для уменьшения приростов дозы и будет принимать решения об оценке когорты, получающей более высокую дозу, добавлении субъектов в когорту, получающую определенную дозу, открытии когорт с промежуточной дозой или альтернативных схем введения доз и/или устанавливать MTD после рассмотрения результатов составления рекомендаций на основе BLRM, а также доступных данных по безопасности, PK, PD и предварительных данных по эффективности, если необходимое количество субъектов на каждый уровень дозы наблюдалось в течение по меньшей мере периода определения DLT.

[00180] После рассмотрения данных по безопасности и/или доступных данных по PK/PD, а также данных по предварительному анализу эффективности, ежедневное введение может быть скорректировано с сокращением продолжительности введения до 5 дней (т. е. дни 1-5 в 28-дневном цикле) или с увеличением продолжительности до 10-14 дней (т. е. с дней 1-10 до дней 1-14 в 28-дневном цикле) с использованием дозы, переносимой в схеме с введением в дни 1-7. Кроме того, может быть оценена схема введения дозы BIW (дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 в течение 28-дневного цикла). Наконец, потенциальные корректировки введения доз BIW могут быть выполнены посредством введения доз в течение 2 недель (дни 1, 4, 8, 11 в 28-дневном цикле) или в течение 3 недель (дни 1, 4, 8, 11, 15, 18 в течение 28-дневного цикла). Если SRC определит, что схема введения доз BIW следует оценить на основе анализа данных схемы с ежедневным введением доз, потребуется внести поправку в протокол, чтобы предоставить обоснование введения доз BIW и начала введения доз до включения субъектов в когорту введения доз BIW. Решения о повышении дозы во всех схемах будут основываться на подходе на основе BLRM, корректируемом для каждой схемы.

[00181] В части А после введения первой дозы в любой когорте субъектов в каждой когорте наблюдают в течение периода наблюдения для определения DLT продолжительностью по меньшей мере 28 дней и до 42 дней у субъектов с нейтропенией степени 4 и/или тромбоцитопенией с костным мозгом со сниженной насыщенностью клетками и не более 5% бластов в костном мозге при отсутствии основного MDS, прежде

чем можно будет начать введение в следующей когорте, получающей более высокую дозу, указанную в протоколе.

[00182] В когортах с повышением дозы с более чем одним субъектом введение дозы первому субъекту в день 1 цикла 1 будет сдвигаться на 1 день относительно введения первой дозы следующему субъекту, если только эквивалентная или более высокая доза соединения 1 не была протестирована в альтернативной схеме.

[00183] Индивидуальные уровни доз могут быть пополнены до 9 субъектов на когорту, получающую определенную дозу, для подтверждения безопасности, фармакокинетики, PD и предварительных результатов наблюдений для определения эффективности для обеспечения выбора MTD или предварительной RP2D для оценки в части В.

Повышение дозы на основе BLRM

[00184] Определение DLT требует использования BLRM для всех последующих стадий повышения дозы с начальным лечением минимум 3-6 субъектов на каждый уровень дозы и наблюдением в течение по меньшей мере периода определения DLT, прежде чем на рассмотрение SRC будут предоставлены рекомендации по выбору дозы на основе BLRM для последующих субъектов. Кроме того, будет оценена апостериорная вероятность того, что уровень DLT превысит 25%. Повышение дозы считается безопасным, если апостериорная вероятность не превышает 50%.

[00185] На основе токсикологических исследований в соответствии с требованиями GLP, а также любых доступных данных по клинической безопасности и PK, BLRM будет скорректирован для работы с различными схемами введения для QD и BIW, при этом будет допускаться одновременное повышение дозы в схемах QD и BIW.

[00186] BLRM позволяет изменять приросты дозы на основе наблюдаемых DLT; однако максимальная суточная доза для следующей когорты не будет превышать 100% прирост по сравнению с предыдущей дозой. MTD представляет собой наиболее высокую дозу, при которой у менее чем 33% популяции, которую подвергали лечению соединением 1, наблюдается DLT в первом цикле, и при этом при этой дозе лечили по меньшей мере 6 оцениваемых субъектов. Повышение дозы в рамках схемы введения дозы будет продолжаться до тех пор, пока не будет установлена MTD или RP2D или пока SRC не решит продолжить поиск дозы в альтернативной схеме введения дозы.

[00187] RP2D может быть выбрана на основе анализа PD до того, как будет определен предел безопасности. Если она выбрана на основе безопасности, рекомендацией на основе

BLRM будет доза с наиболее высокой вероятностью того, что частота DLT попадет в целевую токсичность и всегда будет удовлетворять принципу EWOC, согласно которому маловероятно (менее 30% апостериорной вероятности), что частота DLT при следующей дозе превысит 0,33. При окончательном выборе MTD/RP2D SRC также будет

5 руководствоваться моделированием и симуляцией для оценки PK, PD и ответа на воздействие, чтобы выбрать дозу как с наиболее высокой вероятностью того, что целевая токсичность будет составлять < 25%, так и с наиболее низкой вероятностью введения недостаточной дозы для получения эффективности.

Часть В - расширение когорты

10 **[00188]** После идентификации MTD или предварительной RP2D в части А субъекты могут быть включены в часть В, по примерно 20-40 субъектов на когорту. SRC будет принимать решения о том, какие дозы и схемы следует оценивать, и может принять решение о расширении более одной когорты, получающей определенную дозу или схему, в части В на основании результатов составления рекомендаций на основе BLRM, анализа
15 данных по безопасности, PK, PD и предварительных данных по эффективности из части А.

[00189] SRC будет продолжать регулярно проверять данные по безопасности, PK, PD и предварительные данные по эффективности на протяжении всего исследования и давать рекомендации относительно продолжения исследования, а также модификации дозы и
20 схемы, в зависимости от обстоятельств. Если примерно 20 субъектов на когорту считаются такими, которые характеризуются ответом, подлежащим оценке, на основании соответствия соответствующим критериям ответа на заболевание для полной ремиссии, неэффективности лечения или прогрессирования, или на основании выполнения оценки ответа в конце цикла с исследованием костного мозга (BM) после второго цикла терапии,
25 в зависимости от того, что произойдет раньше, анализ отсутствия целесообразности терапии будет выполняться с использованием байесовского метода.

[00190] SRC может прекратить включение в соответствующие когорты в любое время и примет решение на основе анализа безопасности, PK, PD и предварительных данных об эффективности, включая анализ отсутствия целесообразности, оправдано ли продолжение
30 включения до примерно 40 субъектов, которые характеризуются ответом, подлежащим оценке, на когорту.

Исследуемая популяция

5 [00191] Субъекты в возрасте 18 лет и старше с рецидивирующим или рефрактерным AML и рецидивирующим или рефрактерным MDS повышенного риска, определенными по критериям Всемирной организации здравоохранения (WHO), у которых не эффективны или которым не подходят все доступные виды терапии, которые могут обеспечить клинический благоприятный эффект, будут включены в часть А исследования. В части В субъекты в возрасте 18 лет или старше с R/R AML и R/R MDS будут включены в 2 отдельные когорты. В обеих популяциях субъектов не должны иметься известная мутация опухолевого белка 53 (*TP53*) или потеря гетерозиготности по *TP53*, что определяется на 10 местном уровне в качестве оценок стандарта лечения перед исследованием, и должны соответствовать дополнительным критериям высокой неудовлетворенной медицинской потребности, указанным в критериях отбора.

Продолжительность исследования

15 [00192] Ожидается, что для осуществление набора участников потребуется примерно 42-48 месяцев (около 24-30 месяцев для повышения дозы и разработки схемы и около 18 месяцев для расширения когорты). Ожидается, что осуществление активного лечения и последующего наблюдения после окончания лечения займут еще от 6 до 24 месяцев. Ожидается, что все исследование продлится вплоть до примерно 4-6 лет.

Исследуемые средства лечения

20 [00193] Соединение 1 будет поставляться спонсором в капсулах при соответствующей дозе (в том числе без ограничения при дозе 0,1 мг, 0,5 мг и 2 мг) и будет соответствующим образом маркировано как исследуемый препарат (IP) для данного исследования. Соединение 1 будет поставляться в соответствии с частным соглашением о клинических исследованиях и в соответствии с применимыми руководствами.

25 [00194] Соединение 1 будет вводиться перорально QD или BIW в соответствии с назначенной схемой лечения, как указано в таблице ниже, каждые 28 дней в течение 6 циклов.

Тип схемы	Название схемы	Введение соединения 1 (в течение 28-дневного цикла)
С ежедневным введением (на начальном этапе)	QDx7	День 1-7
Альтернативные варианты		
С ежедневным введением	QDx5	День 1-5
	QDx10	День 1-10
	QDx14	День 1-14
С введением два раза в неделю (вводится после внесения изменений в протокол)	BIW x 4 нед.	День 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25
	BIW x 3 нед.	День 1, 4, 8, 11, 15, 18
	BIW x 2 нед.	День 1, 4, 8, 11

[00195] Пациенты, у которых наблюдают благоприятный эффект лечения без неприемлемой токсичности (полная ремиссия [CR], частичная ремиссия [PR] или стабильное заболевание с продемонстрированным клиническим благоприятным эффектом, например уменьшением трансфузионной нагрузки), могут продолжать лечение после цикла 6 вплоть до 2 лет после обсуждения с медицинским монитором, до потери этого благоприятного эффекта, возникновения неприемлемой токсичности или решения субъекта/врача о прекращении лечения. Субъекты могут продолжать получать соединение 1 по истечению 2 лет по усмотрению исследователя и после консультации с медицинским монитором спонсора. Дозировку можно оценивать и корректировать в соответствии с правилами повышения дозы в зависимости от результатов анализов безопасности, PK, PD и предварительного анализа эффективности.

Обзор ключевых оценок эффективности

[00196] Первичной переменной эффективности является частота ответа на лечение лейкоза.

5 [00197] Все субъекты, которые подвергаются лечению, будут включены в анализы эффективности. Ответ на лечение лейкоза будет определен исследователем. Оценка будет основана на критериях ответа при AML Международной рабочей группы (Cheson, *J Clin Oncol* 2003;21(24):4642-9).

10 [00198] Описательный анализ доказательств противолейкозной активности будет предоставлен исследователем на основе клинических, лабораторных, молекулярных и цитогенетических оценок, которые предусматривают оценку процентной доли бластов в костном мозге, цитогенетические показатели костного мозга, молекулярно-генетические исследования для оценки молекулярных ответов, проточную цитометрию костного мозга, количество тромбоцитов и абсолютное количество нейтрофилов.

15 [00199] Критерии ответа будут обобщаться по категориям наилучшего общего ответа: частота полной ремиссии (CRR) и частота объективного ответа (ORR). ORR предусматривает все ответы в виде полной ремиссии (CR) (т. е. состояние без лейкоза по морфологическим показателям, CR по морфологическим показателям, CR по цитогенетическим показателям, CR по молекулярным показателям и CR по морфологическим показателям с неполным восстановлением крови) и частичной
20 ремиссии.

[00200] Основными переменными эффективности будут CRR и ORR. Будут представлены обобщенные данные по другим показателям клинической активности, включая общую выживаемость (OS), безрецидивную выживаемость (RFS), выживаемость без прогрессирования (PFS), бессобытийная выживаемость, продолжительность ремиссии, продолжительность ответа и время до достижения ремиссии/ответа.
25

Обзор ключевых оценок безопасности

[00201] Будут проведены оценки заболевания с помощью аспирации и биопсии ВМ, а также общий анализ крови и исследование мазков периферической крови.

30 [00202] Кроме того, необходимо собрать аспираты и биоптаты с ВМ для подтверждения полной ремиссии (CR) или CR по морфологическим показателям с неполным гематологическим восстановлением (CRi) и CR по морфологическим показателям с частичным гематологическим восстановлением (CRh), рецидива после CR, CRi или CRh (как оценивается исследователем на основе общего анализа крови с результатами дифференциальной диагностики лейкоцитов) или прогрессирования заболевания.

Дополнительные аспираты и/или биоптаты будут собираться по клиническим показаниям (например, день 15 цикла 1, на основании медицинской оценки исследователя).

[00203] Аспираты и биоптаты костного мозга подлежат оценке в ходе морфологических исследований, исследований методом проточной цитометрии, исследований кариотипа и молекулярных исследований.

[00204] При анализе эффективности в отношении острого миелоидного лейкоза (AML) будут использоваться критерии European LeukemiaNet (ELN) (Döhner *et al.*, Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel, *Blood* 2017;129(4):424-447), которые включают и расширяют критерии ответа при AML

Международной рабочей группы (IWG) (Cheson *et al.* Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia, *J Clin Oncol* 2003;21(24):4642-9). Кроме того, в отношении AML будет регистрироваться CRh (Bloomfield *et al.* Time to repeal and replace response criteria for acute myeloid leukemia?

Blood Rev. 2018;32(5):416-425) для дополнительной характеристики эффектов лечения. При анализах эффективности лечения миелодиспластических синдромов (MDS) будут использоваться критерии ответа при миелодисплазии IWG (Cheson *et al.* Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia, *Blood* 2006;108(2):419-25).

[00205] Переменными эффективности для AML являются: частота полной ремиссии (CRR), определяемая как CR плюс CRh плюс CRi, CRR без минимального остаточного заболевания (MRD) (CRR_{MRD-}), объединенная частота полного ответа (сCRR=CR + CRR_{MRD-} + CRi + CRh), частота состояния без лейкоза по морфологическим показателям (MLFS) (MLFSR), частота частичной ремиссии (PRR), частота стабильного заболевания (SDR), частота выживаемости без прогрессирования (PFS) через 3 и 9 месяцев, частота общей выживаемости (OS) через 6 и 12 месяцев, а также общая частота ответа (ORR). ORR предусматривает все ответы в виде CR (т. е. CR_{MRD-}, CR по морфологическим показателям, CR по цитогенетическим показателям, CR по молекулярным показателям и CR по морфологическим показателям с неполным восстановлением крови или CR с частичным гематологическим восстановлением), MLFS и PR.

[00206] Переменными эффективности для MDS будут CRR, частота CR в костном мозге с улучшением гематологических показателей (HI) (mCRHIR), частота PR (PRR), частота улучшения гематологических показателей (HIR), SDR, частота PFS через 3 и 9 месяцев, частота OS через 6 и 12 месяцев и общая частота ответа (ORR = CR + mCR с HI + PR + HI)

в соответствии с критериями ответа при миелодисплазии IWG (Cheson *et al.* Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia, *Blood* 2006;108(2):419-25) для MDS.

5 [00207] Будут проанализированы другие показатели клинической активности, в том числе OS, PFS, безрецидивная выживаемость (RFS), бессобытийная выживаемость (EFS), продолжительность ремиссии, продолжительность ответа, время до трансформации в AML (только субъекты с HR-MDS) и время до ремиссии/ответа.

10 [00208] Субъекты, которые прекратили исследуемое лечение вследствие рецидива, или прогрессирования заболевания, или начала новой противораковой терапии подлежат последующему наблюдению в течение как минимум 2 лет, до наступления смертельного исхода, утраты контакта с пациентом, делающей невозможным последующее наблюдение, отзыва согласия на дальнейший сбор данных или до закрытия исследования.

Обзор ключевых оценок безопасности

15 [00209] Переменные безопасности для этого исследования предусматривают АЕ (которые подлежат классификации по степени тяжести в соответствии с рекомендациями, изложенными в Общих терминологических критериях для нежелательных явлений Национального института рака [NCI] [CTCAE] версии 5.0, за исключением синдрома лизиса опухоли (TLS), который будет оцениваться в соответствии с системой классификации TLS Cairo-Bishop (Cairo *et al.* Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11), лабораторные показатели клинической безопасности, физические обследования, показатели жизненно важных функций, воздействие исследуемого средства лечения, оценку сопутствующих лекарственных препаратов, показатель общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG PS), электрокардиограмму (ECG) и тест на
20
25 беременность для субъектов с детородным потенциалом.

Обзор ключевых фармакокинетических оценок

[00210] Образцы крови будут собираться в определенные моменты времени для измерения содержания соединения 1 и соединения 2 в плазме крови. Образцы мочи будут собраны у примерно 10 поддающихся оценке субъектов в части А и/или части В. Все
30 субъекты части А должны будут участвовать в схемах как с интенсивным, так и с редким сбором образцов для РК. Проводят сбор образцов для определения фармакокинетических показателей.

[00211] PK параметры (C_{\max} , AUC_{0-24} , $t_{1/2}$, CL/F , V_{ss}/F , T_{\max} , в соответствии с необходимостью) соединения 1 (и соединения 2, если позволяют данные) будут рассчитываться с использованием способа на основе некомпартментного анализа, исходя из данных по зависимости концентрации в плазме крови от времени. Спонсор может
5 проводить дополнительные PK анализы для исследования безопасности исследуемого лечения в ходе последующего наблюдения или лучшего понимания прогрессирования заболевания или ответа заболевания на исследуемое лечение.

Обзор фармакодинамических оценок

[00212] Образцы фармакодинамических биомаркеров будут собираться до и во время
10 лечения из периферической крови и части ткани BM (аспират и биоптат) для оценки важных конечных точек PD, таких как глубина и продолжительность расщепления SK1 α , стабилизация p53, индуцирование p21, индуцирование M1C-1 и состав нормальных и трансформированных клеток. Анализ экспрессии генов BM (или образцов крови в случае сухой пункции) при скрининге и во время лечения также будет проводиться для
15 дальнейшего ретроспективного изучения механизмов ответа и резистентности и для содействия в определении будущих стратегий отбора субъектов. Дополнительные маркеры PD могут быть идентифицированы в ходе продолжающихся экспериментов по протеомике, экспрессии генов и профилированию мутаций для соединения 1 в клетках при AML и включены в первое исследование препарата с участием человека (FII).

[00213] Учитывая молекулярное разнообразие AML, для обнаружения MRD доступны
20 различные платформы для MRD. В соответствии с рекомендацией ELN оценки MRD будут проводиться в аспиратах BM с использованием одного или обоих методов из многопараметрической проточной цитометрии и определения MRD на молекулярном уровне с помощью секвенирования следующего поколения.

[00214] Спонсор может провести дополнительные анализы образцов для оценки PD для
25 осуществления последующего наблюдения с целью изучения безопасности исследуемого лечения или для лучшего понимания прогрессирования заболевания или ответа на исследуемое лечение.

Статистические методы

[00215] Дизайн с ускоренным подбором дозы будет использоваться до появления DLT.
30 После этого двухпараметрический BLRM с EWOC вместе с апостериорной вероятностью частоты DLT, превышающей 25%, будут использоваться для принятия решений по

повышению дозы соединения 1 и оценки MTD во время фазы повышения дозы исследования, при этом окончательные решения будут приниматься SRC.

[00216] Статистический анализ будет проводиться по уровню дозы и схеме (часть А) и по когорте опухоли (часть В) по мере необходимости или в зависимости от обстоятельств.

5 Субъекты, которые подвергаются лечению с использованием RP2D и схемы при расширении когорты, получающей определенную дозу (часть В), будут объединены с субъектами, подвергающимися лечению при сопоставимой дозе и со схемой при расширении когорты, получающей определенную дозу (часть А), для анализов безопасности. Все анализы будут носить описательный характер. Будут предоставлены
10 обобщенные данные по распределению субъектов, демографическим данным и характеристикам заболевания на исходном уровне, воздействию лечения, эффективности, безопасности, PK и PD. Категориальные данные будут представлены с помощью распределения вероятности (количество и процентные доли субъектов), а непрерывные данные будут представлены с использованием описательных статистических показателей
15 (средние значения, стандартные отклонения, медианы, минимальные и максимальные значения).

[00217] Анализ эффективности будет основан на популяции, которая подвергается лечению/оценке безопасности, и повторяться для популяции, которая поддается оценке эффективности (EE), для получения первичных конечных точек эффективности, при этом результат, полученный для популяции, которая подвергается лечению, считается
20 первичным. Основными первичными переменными эффективности будут ORR и CRR. Результаты определения эффективности будут представлены с использованием таблиц частот для частоты CRR/ORR и PFS/OS в выбранные моменты времени, также будут приведены точечные оценки и 95% CI частоты CRR/ORR и PFS/OS. Будут
25 проанализированы дополнительные переменные эффективности, в том числе OS, RFS, PFS, EFS, продолжительность ремиссии, продолжительность ответа, время до трансформации в AML (только субъекты с HR-MDS) и время до ремиссии/ответа.

[00218] Тяжесть АЕ, возникающих во время лечения (TEAE), будет представлена в соответствии с NCI-CTCAE версии 5.0, за исключением синдрома лизиса опухоли (TLS),
30 который будет классифицироваться в соответствии с системой классификации TLS Cairo-Bishop (Cairo *et al.* Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11). Частота TEAE будет отражена в таблице по классу систем органов и предпочтительному термину Медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA) версии 20.1 или выше. TEAE степени 3 или 4, TEAE,

приводящие к прекращению приема соединения 1, TEAE, связанные с исследуемым лекарственным средством, летальные исходы и серьезные АЕ (SAE) будут отражены в таблице отдельно. Будут представлены изменения по сравнению с исходным уровнем для выбранных лабораторных параметров, показателей жизненно важных функций, ECG в 12 отведениях. Все данные также будут представлены в виде перечней по субъектам. Все обобщения данных по безопасности будут проводиться с применением данных для субъектов, получающих соединение 1 в любом варианте (популяция, которая подвергается лечению).

5
10 **[00219]** Все представления данных, связанных с биомаркерами, будут основаны на данных для субъектов, которые подвергались лечению, с по меньшей мере одной оценкой на исходном уровне и одной оценкой биомаркеров, если не указано иное. Описательные статистические показатели будут представлены для значений на исходном уровне, значений после исходного уровня, а также изменений по сравнению с исходным уровнем или процентного изменения каждого биомаркера по сравнению с исходным уровнем.

15 **[00220]** Обобщенные статистические показатели также будут предоставлены для PK параметров соединения 1 с распределением по дню исследования и когорте, получающей определенную дозу, и будут представлены в табличной форме на основе данных для субъектов, которые подвергались лечению, с по меньшей мере одной поддающейся измерению концентрацией соединения 1.

20 **[00221]** Может быть проведена оценка взаимосвязей PK, PD, безопасности и эффективности.

[00222] Во время повышения дозы в части А будет включено до примерно 40 субъектов. Фактическое количество зависит от количества схем/уровней дозы, необходимых для определения MTD или RP2D.

25 **[00223]** Во время расширения когорты, получающей определенную дозу, в части В могут быть включены примерно 20-40 субъектов на когорту R/R AML и примерно 20-40 субъектов на когорту R/R HR-MDS. Если примерно 20 субъектов на когорту считаются такими, которые характеризуются ответом, подлежащим оценке, на основании соответствия критериям полной ремиссии, неэффективности лечения или
30 прогрессирования в соответствии с критериями ELN (Doehner *et al. Blood* 2017 Jan 26;129(4):424-447) или критериями IWG (Cheson *et al. Blood* 2006;108(2):419-25) при AML и MDS соответственно, или на основании завершения оценки ответа в конце цикла с исследованием костного мозга после второго цикла терапии, в зависимости от того, что наступит раньше, байесовский метод будет использоваться для анализа отсутствия

целесообразности. Будут рассчитаны следующие критерии остановки терапии, основанные на апостериорном распределении объединенных частот полного ответа для R/R AML (комбинированная частота $CR + CRM_{MRD} + CR_i + CR_h = cCR$) и R/R HR-MDS (CRR):

- 5
- R/R AML: вероятность ($cCRR > 0,25$ | данные, a, b) $\leq 0,1$;
 - R/R HR-MDS: вероятность ($CRR > 0,20$ | данные, a, b) $\leq 0,2$,

где a, b представляют собой параметры бета-распределения. Слабоинформативные априорные вероятности бета (0,25, 0,75) и бета (0,20, 0,80) учитываются при оценке границы отсутствия целесообразности для R/R AML и R/R HR-MDS соответственно.

- 10 Для R/R AML $cCRR \leq 15\%$ и для R/R HR-MDS $CRR \leq 10\%$ будут считаться не представляющими интереса. $CRR \geq 25\%$ при R/R AML и $\geq 20\%$ при R/R HR-MDS позволит дальнейшее включение.

- [00224] Включение в соответствующую когорту может быть остановлено вследствие отсутствия целесообразности при выполнении вышеуказанного критерия остановки (≤ 2 пациентов с ответом из 20 для R/R AML или R/R HR-MDS), что означает, что имеет место 10% или меньшая вероятность того, что $cCRR$ превышает 25% при R/R AML, или 20% или меньшая вероятность того, что CRR превышает 20% при R/R MDS. В противном случае набор может продолжаться до тех пор, пока когорта не будет включать вплоть до примерно 40 субъектов, подлежащих оценке эффективности.

- 20 [00225] SRC может остановить включение в когорты в любое время и примет окончательное решение о том, оправдано ли включение дополнительных субъектов, на основе анализа отсутствия целесообразности, а также анализа безопасности, PK, PD и других предварительных анализов эффективности.

- [00226] При размере выборки до 40 субъектов на когорту и предположении, что наблюдаемый $cCRR$ составляет 25% при R/R AML и CRR составляет 20% при R/R HR-MDS, двусторонний 90% доверительный интервал по шкале Вильсона составит от 16% до 38% для R/R AML и от 12% до 32% для R/R HR-MDS, что будет означать, что истинные $cCRR$ и CRR соответственно исключат не представляющие интереса сигналы эффективности с 90% достоверностью.

30 **Критерии включения**

[00227] Субъекты должны соответствовать приведенным ниже критериям, чтобы быть включенными в часть с повышением дозы (часть А) или часть с расширением когорты, получающей определенную дозу (часть В), этого исследования.

1. Возраст субъекта составляет ≥ 18 лет на момент подписания ICF.
2. Субъект должен понимать и добровольно подписать ICF до того момента, как будут проводиться какие-либо оценки/процедуры, связанные с исследованием.
3. Субъект желает и способен соблюдать график визитов исследования и другие требования протокола.
4. Рецидивирующий или рефрактерный AML и R/R HR-MDS, определенные по критериям WHO, для которых не эффективны или не подходят все доступные виды терапии, которые могут обеспечить клинический благоприятный эффект, и при которых не имеется известной мутации *TP53* или потери гетерозиготности по *TP53* или хромосоме p17, как определено с помощью NGS, полимеразной цепной реакции, флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) или анализа кариотипа, данные которых были получены во время стандартных оценок перед исследованием (тестирование на мутацию *TP53* не является обязательным перед включением в исследование).
5. Субъект характеризуется показателем общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы, составляющим 0-2.
6. Субъекты должны характеризоваться следующими лабораторными показателями при скрининге:
 - общее количество лейкоцитов (WBC) $< 25 \times 10^9/\text{л}$ до введения первой инфузии; лечение гидроксимочевинной для достижения данного уровня разрешено, но прием гидроксимочевины следует прекратить ко дню 1;
 - содержание калия, кальция и магния в пределах нормы или корректируется добавками (если общий уровень кальция является низким, для проверки соответствия критериям отбора можно оценивать содержание кальция с поправкой на альбумин или ионизированного кальция);
 - содержание аспартатаминотрансферазы (AST)/сывороточной глутамино-щавелевоуксусной трансаминазы (SGOT) и аланинаминотрансферазы (ALT)/сывороточной глутамино-пировиноградной трансаминазы (SGPT) составляет $\leq 3,0$ x верхней границы нормы (ULN), если только не считается, что такое содержание обусловлено поражением органов лейкозом, в этом случае AST и ALT могут составлять $\leq 5,0$ x ULN;
 - содержание мочевой кислоты $\leq 7,5$ мг/дл (446 мкмоль/л); допускается предшествующее и/или одновременное лечение гипоурикемическими средствами (например, аллопуринолом, расбуриказой);

- содержание общего билирубина в сыворотке крови составляет $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, если только не считается, что такое содержание обусловлено синдромом Жильбера (например, генной мутацией в UGT1A1); при синдроме Жильбера содержание общего билирубина должно составлять $< 3 \times \text{ULN}$;
 - 5 • расчетный клиренс креатинина сыворотки крови составляет ≥ 60 мл/мин при расчете с применением уравнения Кокрофта-Голта; клиренс креатинина, измеренный в образце мочи, собранной в течение 24 часов, является приемлемым при наличии клинических показаний;
 - $\text{INR} < 1,5 \times \text{ULN}$, и $\text{PTT} < 1,5 \times \text{ULN}$.
- 10 7. Планом предупреждения беременности (PPP) предусмотрено следующее.
- Субъект с детородным потенциалом (SCBP) должен пройти тест на беременность в исследовательском центре и иметь 2 отрицательных теста на беременность, подтвержденные исследователем, до начала применения соединения 1. Субъект должен согласиться на постоянное проведение тестов на
15 беременность в ходе исследования и после окончания исследуемого лечения в соответствии с частотой, указанной в PPP. Это применимо, даже если субъект практикует полное воздержание от гетеросексуальных контактов. Субъект не может получать соединение 1 до тех пор, пока исследователь не подтвердит, что результат теста на беременность является отрицательным.
 - 20 – Отрицательный тест на беременность, осуществляемый с использованием образца сыворотки крови (чувствительность не менее 25 мМЕ/мл) при скрининге.
 - Отрицательный тест на беременность, осуществляемый с использованием образца сыворотки крови или мочи (на усмотрение исследователя), в
25 течение 24 часов до дня 1 цикла 1 исследуемого лечения (обратите внимание, что скрининговый тест на беременность, осуществляемый с использованием образца сыворотки крови, можно использовать в качестве теста перед днем 1 исследуемого лечения, если он проводится в течение предшествующих 24 часов). Тест на беременность, осуществляемый с
30 использованием образца сыворотки крови или мочи (на усмотрение исследователя), также должен быть проведен в конце исследования для каждого FCBP.

Примечание: субъектом с детородным потенциалом является половозрелый индивидуум, который 1) достиг менархе в какой-то момент, 2) не подвергался гистерэктомии

(хирургическому удалению матки) или двусторонней овариэктомии (хирургическому удалению обоих яичников) или 3) у которого не имела место естественная постменопауза (аменорея после лечения рака не исключает возможности деторождения) в течение по меньшей мере 24 последовательных месяцев (т. е. имели место менструации в любое время в течение предшествующих 24 последовательных месяцев).

Полное воздержание является приемлемым, если оно соответствует предпочтительному и обычному образу жизни субъекта. Периодическое воздержание (например, календарный, овуляционный, симптотермальный, постовуляционный способы) и прерванный половой акт не являются приемлемыми способами контрацепции.

- 10 • Если не практикуется полное воздержание от гетеросексуальных контактов, сексуально активный субъект с детородным потенциалом должен согласиться применять надлежащие методы контрацепции, как указано в PPP.
 - Субъект должен согласиться применять 2 надежные формы контрацепции одновременно, без перерыва, в течение по меньшей мере 28 дней до начала применения соединения 1, на протяжении всего периода лечения соединением 1, во время перерывов при введении дозы и в течение по меньшей мере 28 дней после введения последней дозы соединения 1.
- 15 • За исключением случаев полного воздержания от гетеросексуальных контактов, сексуально активные субъекты, способные к оплодотворению своей партнерши (включая тех, кто перенес вазэктомию), должны использовать барьерную контрацепцию (презервативы) при вступлении в половую связь с партнером с детородным потенциалом, как указано в PPP.
 - 20 – Полное воздержание является приемлемым только в тех случаях, когда оно соответствует предпочтительному и обычному образу жизни субъекта.
 - 25 – Субъекты, способные к оплодотворению своей партнерши, должны согласиться использовать презерватив во время сексуального контакта с беременной партнершей или партнершей детородного потенциала во время введения соединения 1, во время перерывов во введении дозы и в течение по меньшей мере 92 дней после последней дозы соединения 1, как указано в PPP.
 - 30 • Субъекты должны согласиться воздерживаться от грудного вскармливания или предоставления грудного молока в течение периода, указанного в PPP.
 - Субъекты с детородным потенциалом должны избегать зачатия в течение 28 дней после введения последней дозы соединения 1.

- Субъекты, способные к оплодотворению своей партнерши, должны согласиться не становиться донорами семенной жидкости или спермы во время получения соединения 1, во время перерывов во введении дозы или в течение по меньшей мере 92 дней после введения последней дозы соединения 1, как указано в PPP.
- 5
- Все субъекты должны:
 - помнить, что соединение 1 может характеризоваться потенциальным тератогенным риском;
 - согласиться воздерживаться от донорства крови в течение периода, указанного в PPP;
- 10
- получить консультацию о мерах предосторожности в отношении беременности и рисках воздействия на плод.

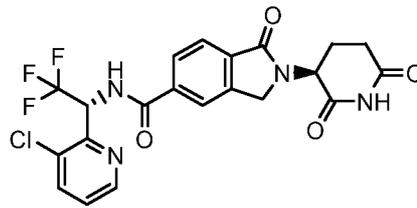
[00228] Примеры, изложенные выше, предназначены для предоставления специалистам в данной области техники полного раскрытия и описания того, как получать и применять заявленные варианты осуществления, и не предназначены для ограничения объема того, что раскрыто в данном документе. Предполагается, что модификации, которые очевидны специалистам в данной области техники, входят в объем следующей формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на патент, цитируемые в настоящем описании, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая такая публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно включены в данный документ посредством ссылки.

15

20

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

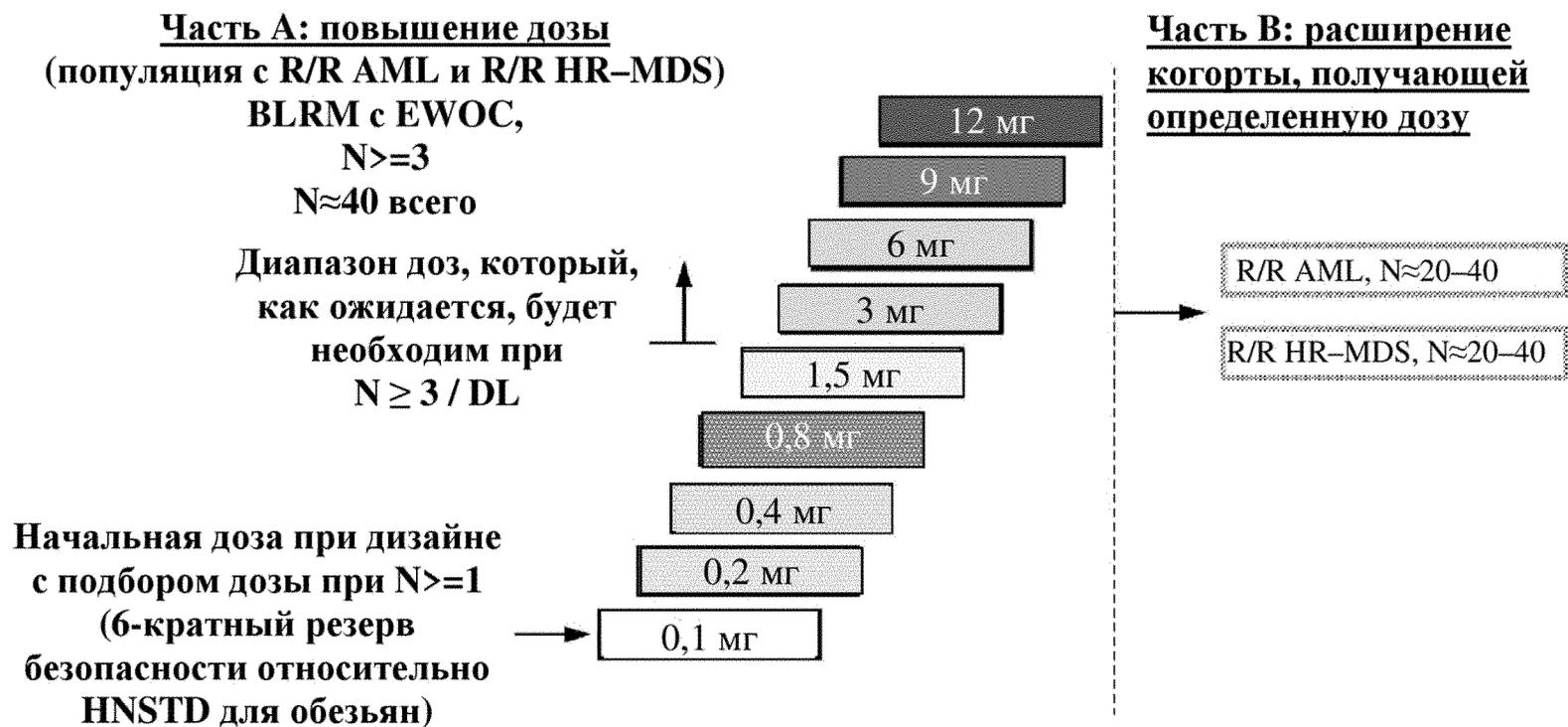
1. Способ лечения, предупреждения, контроля или облегчения симптомов заболевания, выбранного из острого миелоидного лейкоза и миелодиспластического синдрома, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид, который характеризуется следующей структурой:



- или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, изотополога, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа (соединение 1), где соединение 1 вводят субъекту в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг.

2. Способ по п. 1, где заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз.
3. Способ по п. 2, где острый миелоидный лейкоз представляет собой рефрактерный или рецидивирующий острый миелоидный лейкоз.
4. Способ по п. 1, где заболевание представляет собой миелодиспластический синдром.
5. Способ по п. 4, где миелодиспластический синдром представляет собой рефрактерный или рецидивирующий миелодиспластический синдром.
6. Способ по п. 4, где миелодиспластический синдром представляет собой рефрактерный или рецидивирующий миелодиспластический синдром высокого риска.
7. Способ по любому из пп. 1-6, где соединение 1 вводят в дни 1-5 28-дневного цикла лечения.
8. Способ по любому из пп. 1-6, где соединение 1 вводят в дни 1-7 28-дневного цикла лечения.
9. Способ по любому из пп. 1-6, где соединение 1 вводят в дни 1-10 28-дневного цикла лечения.
10. Способ по любому из пп. 1-6, где соединение 1 вводят в дни 1-14 28-дневного цикла лечения.

11. Способ по любому из пп. 1-6, где соединение 1 вводят в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 и 28 28-дневного цикла лечения.
12. Способ по любому из пп. 1-6, где соединение 1 вводят в дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 28-дневного цикла лечения.
- 5 13. Способ по любому из пп. 1-6, где соединение 1 вводят в дни 1, 4, 8 и 11 28-дневного цикла лечения.
14. Способ по любому из пп. 7-13, где цикл лечения повторяют по меньшей мере один раз.
15. Способ по любому из пп. 7-14, где цикл лечения повторяют 2-4 раза.
- 10 16. Способ по любому из пп. 1-15, где соединение 1 вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 0,8 мг/сутки, 1 мг/сутки, 1,5 мг/сутки, 2 мг/сутки, 3 мг/сутки, 6 мг/сутки, 9 мг/сутки и 12 мг/сутки.
- 15 17. Способ по любому из пп. 1-16, дополнительно предусматривающий введение терапевтически эффективного количества второго активного средства или средства поддерживающей терапии.
18. Способ по любому из пп. 1-17, где субъект представляет собой пациента в возрасте 18 лет или старше.
19. Способ по любому из пп. 1-18, где у субъекта не имеется мутации TP53.



ФИГ. 1